

THESIS

BONN

1967

Akutes Nierenversagen
bei exogen-induzierten enzymopenischen
hämolytischen Anämien

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu

BONN

vorgelegt von

KLAUS SCHMITZ

aus

Bad Godesberg

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

BONN 1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Akutes Nierenversagen
bei exogen – induzierten enzymopenischen
hämolytischen Anämien

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von
KLAUS SCHMITZ
aus
Bad Godesberg

BONN 1967

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

Referent: Privatdozent Dr. K. W. Fritz

Korreferent: Professor Dr. A. Heymer

Tag der mündlichen Prüfung: 28. 1. 1967

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn

Direktor: Professor Dr. A. Heymer

Meiner Frau gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung	9
II. Die exogen-induzierten enzymopenischen hämolytischen Anämien	12
1. Der normale Erythrozytenstoffwechsel	12
a) Die Reifung und Alterung der Erythrozyten	12
b) Die Glykolyse	12
c) Der Hexose-Monophosphat-Zyklus	14
2. Die Störungen des Erythrozytenstoffwechsels bei exogen-induzierten enzymopenischen hämolytischen Anämien	17
a) Die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivitätsminderung	17
b) Die Glutathion-Reduktase-Aktivitätsminderung	21
c) Die Glutathion-Synthetase-Aktivitätsminderung	22
3. Die Methoden zum Nachweis der Enzymdefekte	23
a) Die indirekten unspezifischen Methoden zum Nachweis der Enzymdefekte	23
1) Der Korbzellen-Nachweis	23
2) Der Heinzkörper-Test	23
3) Der Glutathion-Stabilitäts-Test	24
b) Die indirekten Methoden zum Nachweis der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivitätsminderung	26
1) Der Farbstoff-Reduktions-Test	26
2) Der Methämoglobin-Reduktions-Test	27
3) Der MTT-Reduktions-Test	28

c) Die direkten Methoden zum Nachweis der Enzymdefekte	28
1) Die spektro-photometrische Messung der Aktivität der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase	28
2) Die spektro-photometrische Messung der Aktivität der Glutathion-Reduktase	28
3) Die spektro-photometrische quantitative Bestimmung des Gehalts der Erythrozyten an oxydiertem und reduziertem Glutathion	29
4. Die bisher bekannten hämolysierenden Substanzen bei Enzymdefekten der Erythrozyten	31
a) Die hämolysierenden Substanzen bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivitätsminderung	31
b) Die hämolysierenden Substanzen bei Glutathion-Reduktase-Aktivitätsminderung	32
c) Die hämolysierenden Substanzen bei Glutathion-Synthetase-Aktivitätsminderung	32
5. Die Genetik und die Verbreitung der exogen-induzierten enzymopenischen hämolytischen Anämien	33
a) Die formale Genetik	33
b) Die Populations-Genetik	35
6. Die klinischen Symptome der exogen-induzierten enzymopenischen hämolytischen Anämien	38
a) Die allgemeinen Symptome	38
b) Die hämolytische Krise und der Kreislauf	39
III. Das akute Nierenversagen bei einer hämolytischen Krise	43
1. Die Physiologie und der funktionelle Aufbau der Nieren	43
a) Die Bedeutung der Nierenfunktionen für den gesamten menschlichen Organismus	43
b) Der funktionelle Aufbau der Niere	44

c) Die Struktur und die physiologischen Aufgaben der einzelnen Funktionsteile der Niere	47
1) Der juxtaglomeruläre Apparat	47
2) Das Nierenkörperchen	49
3) Der proximale Tubulusabschnitt	52
4) Der distale Tubulusabschnitt	54
5) Die Henle'sche Schleife und das Sammelrohr	56
2. Die Pathogenese des akuten Nierenversagens bei einer hämolytischen Krise	61
a) Die Problematik der allgemeinen Pathogenese des akuten Nierenversagens	61
b) Die Bedeutung der Kreislaufstörungen bei einer hämolytischen Krise für die Pathogenese des akuten Nierenversagens	64
c) Die Bedeutung der hämolytischen Hyperhämoglobinämie für die Pathogenese des akuten Nierenversagens	66
d) Die Bedeutung der bei einer Hämolyse entstandenen toxischen Substanzen für die Pathogenese des akuten Nierenversagens	68
e) Die verschiedenen Theorien der Pathogenese des akuten Nierenversagens bei einer hämolytischen Krise	69
3. Der klinische Verlauf des akuten Nierenversagens bei einer hämolytischen Krise	73
a) Die oligo-anurische Phase	73
b) Die polyurische Phase	78
4. Die Therapie der hämolytischen Anämie und des akuten Nierenversagens	81
a) Die Behandlung der hämolytischen Krise und die prophylaktischen Maßnahmen zur Vermeidung eines akuten Nierenversagens	81

b) Die Behandlung in der oligo-anurischen Phase	82
c) Die Behandlung in der polyurischen Phase	85
d) Unangebrachte Behandlungsmaßnahmen	86
IV. Kasuistik	88
1. Der einzige bisher in der Literatur beschriebene Fall von akutem Nierenversagen bei einer exogen-induzierten enzymopenischen hämolytischen Anämie	88
2. Bericht über einen eigenen Fall von akutem Nierenversagen bei einer exogen-induzierten hämolytischen Krise durch Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivitätsminderung in den Erythrozyten	93
V. Zusammenfassung	97
VI. Literaturverzeichnis	99
Verzeichnis der Abkürzungen	159

I. Einleitung

Die zunehmende und vielfältige Entwicklung chemischer Präparate, die heute dem menschlichen Organismus in Medikamenten und Nahrungsmitteln zugeführt werden, stellt immer mehr ein ernstes Problem in den Vordergrund: Oft schon nach erstmaliger Gabe einer Substanz, die normalerweise durchaus kalkulierbare Wirkungen zeigt, treten unvorhersehbare, schwerwiegende, oft lebensbedrohliche Zwischenfälle auf.

Man hat für diese Reaktionen allergische und autoimmunologische Ursachen angenommen.

Bei einigen Substanzen treten Zwischenfälle in Form von Hämolyse verschiedener Schweregrade in bestimmten Rassen, Stämmen und Familien auffällig gehäuft auf. Dies legte die Vermutung nahe, daß hierbei vererbare Faktoren mitwirken. Schon seit dem Altertum ist ein Krankheitsbild bekannt, das diesen Kriterien entspricht: der Favismus (130, 262, 284). In einigen Gegenden Sardiniens sind bis zu 48 % der Bevölkerung von diesem Favismus betroffen (312). Sie reagieren auf den Genuß der Favabohne (bei uns als "Dicke Bohne" oder Sautbohne bekannt) oder auch auf das Einatmen der Vicia-Fava-Pollen mit einer Hämolyse (22, 252). In schweren Fällen führen diese Hämolyse zu akutem Nierenversagen und verlaufen oft tödlich.

Einen Einblick in die Zusammenhänge, die zu dieser Erkrankung führen, hat man erst seit wenigen Jahren. Wenn durch die genauere Kenntnis der Zusammenhänge auch der Mechanismus der Hämolyse bzw. der hämolytischen Anämie erklärt werden kann, und es vor allem möglich ist, dieses Krankheitsbild durch verhältnismäßig einfache Methoden zu diagnostizieren, so ist doch heute der eigentliche Erbfaktor noch nicht bekannt (136, 406).

Soweit es sich um die Favabohne als auslösende Ursache handelt, kann man bereits anamnestisch die Diagnose mit großer Sicherheit stellen. Wie aber angedeutet, können zahlreiche chemische Substanzen und vor allem viele allgemein getragene Medikamente Hämolyse auslösen (514). Die Zahl dieser erzeugten Hämolyse

toren wächst mit der schnellen pharmazeutischen Entwicklung.

Man schätzt, daß etwa 100 Millionen Menschen heute diese erbliche Hämolysebereitschaft besitzen (74, 312). Die Betroffenen leben fast ausschließlich in den tropischen und subtropischen Zonen. Durch die größere Fluktuation der Bevölkerung gewinnt diese Erkrankung bzw. Erkrankungsbereitschaft auch in den gemäßigten Zonen zunehmende Bedeutung. Bei unklaren hämolytischen Anämien oder hämolytischen Krisen muß jetzt daher auch bei uns an eine erbliche Disposition gedacht werden.

Der erste Anstoß zur genaueren Klärung der Pathogenese dieser Erkrankung ergab sich aus der breiten Anwendung der Antimalariamittel aus der 8-Aminochinolin-Gruppe.

1926 bereits erwähnte Cordes und 1928 Roskott, daß nach Gabe von Pamachin schwere Hämolysen auftreten können (86, 404).

1928 berichtete Palma zum ersten Mal, daß unter Pamachinbehandlung vermehrt Heinz'sche Innenkörper in den Erythrozyten auftreten (340).

1935 stellten Ficacci und 1946 Dimson und McMartin fest, daß nach einer Pamachin-induzierten Hämolyse auch bei Weitergabe des Medikaments erst nach einer Refraktärzeit von etwa 4 Wochen eine neue Hämolyse ausgelöst werden kann (95, 118, 91).

1948 machten die Untersuchungen von Earle in den USA und Turchetti in Italien wahrscheinlich, daß erbliche Faktoren pathogenetisch eine Rolle spielen (103, 498).

1954 stellten Dern und Mitarbeiter fest, daß die Hämolysebereitschaft bei Antimalariamitteln durch einen, den Erythrozyten innewohnenden Defekt bedingt sein muß (92). Inzwischen waren auch zahlreiche andere Substanzen mitgeteilt worden, die hämolytische Krisen mit typischen Heinz'schen Innenkörpern in den Erythrozyten hervorrufen, wie z.B. Anilin-Derivate, Atebrin, Sulfonamide, Phenothiazin, Furadantin, Chloramphenicol, Methylblau, Dimerkaprol, Naphtalin-Derivate, Vitamin K, Aminosalicylsäure und einige Fungicide.

1955 fand Beutler in den Erythrozyten der betroffenen Personen einen verringerten Gehalt an reduziertem Glutathion (36).

1956 konnten Carson auf indirektem Wege und 1957 Waller und Löhr auf direktem Wege nachweisen, daß hierfür die Verminderung oder das völlige Fehlen von aktiver Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase verantwortlich ist (75, 525).

1961 führten Mitteilungen von Oort zur Abgrenzung eines weiteren Enzymdefekts: Der Mangel an aktiver Glutathion-Synthetase. Dabei ist der Gehalt sowohl an reduziertem als auch an oxydiertem Glutathion vermindert (337).

1962 beschrieben Löhr und Waller ein Krankheitsbild, das durch Verminderung der Glutathion-Reduktase-Aktivität charakterisiert ist, aber bereits ohne exogene Belastung pathologische Veränderungen zeigen kann (264).

Angesichts der großen Fortschritte, die in der verhältnismäßig kurzen Zeit der systematischen Erforschung der enzymopenischen hämolytischen Anämien erzielt wurden, ist die Aufdeckung weiterer Enzymdefekte durchaus möglich.

In mehreren Arbeiten ist in diesen Zusammenhängen als Folge hämolytischer Krisen akutes Nierenversagen oder die Schockniere erwähnt worden. Bis heute wurde aber, soweit feststellbar, nur ein einziger Fall von akutem Nierenversagen im Verlauf einer exogen-induzierten enzymopenischen hämolytischen Krise beschrieben (405). Über einen weiteren Fall soll hier berichtet werden.

Um aber die Pathogenese dieses schweren Krankheitsbildes aufzuzeigen, muß sowohl die Entstehung der exogen-induzierten enzymopenischen Hämolyse als auch der Mechanismus des akuten Nierenversagens erläutert werden.

II. Die exogen-induzierten enzymopenischen hämolytischen Anämien.

Zum Verständnis der Stoffwechselstörungen, die zur Entstehung der exogen-induzierten enzymopenischen hämolytischen Anämien führen, ist es notwendig, zunächst die normalen biochemischen Vorgänge im Erythrozyten darzulegen.

1. Der normale Erythrozytenstoffwechsel

a) Die Reifung und Alterung der Erythrozyten

Die Vorstufe des ausgereiften Erythrozyten, der Erythroblast, hat wie andere Körperzellen einen Zellkern und zahlreiche Stoffwechselsysteme. Er ist zur Synthese von Proteinen, Lipiden, Nukleinsäuren, Häm und Cytochromen und zur Verwertung von Kohlehydraten auf allen bekannten Wegen fähig (21, 248, 253, 272, 273, 364). Mit zunehmender Reifung verliert er neben seinem Kern den größten Teil seiner biochemischen Fähigkeiten. Übrig bleiben nur noch zwei Wege des Kohlenhydratabbaus, die nur 1/16 der ursprünglichen Energie liefern können (369). Wahrscheinlich würden die zahlreichen Stoffwechselsysteme die eigentliche Aufgabe des Erythrozyten, nämlich den Transport von Sauerstoff zu den Körperzellen und den Abtransport von Kohlendioxyd aus dem Körper nur beeinträchtigen. Auch die restlichen Stoffwechselaktivitäten, die der im Blutkreislauf zirkulierende Normozyt noch besitzt, nehmen allmählich ab, so daß dessen Lebensdauer maximal 120 Tage beträgt (304). Die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase hat z.B. nach 90 Tagen nur noch 25 % ihrer ursprünglichen Aktivität (72, 139). Der Normozyt ist nicht mehr in der Lage, Enzyme neu zu bilden (304).

b) Die Glykolyse

Etwa 90 % seines Energiebedarfs deckt der Erythrozyt aus der anaeroben Glykolyse (30, 321). Die im Blutserum ständig angebotene Glukose wird dabei zu Milchsäure vergoren. Dies geht nach dem Embden-Meyerhoff-Schema vor sich (243). (siehe Abb. 1) Pro 1 Mol Glukose werden 2 Mol energiereiches Adenosin-Triphosphat (ATP) gebildet. ATP ist direkt verantwortlich für die Erhaltung der Zellstruktur (323), wahrscheinlich auch dadurch,

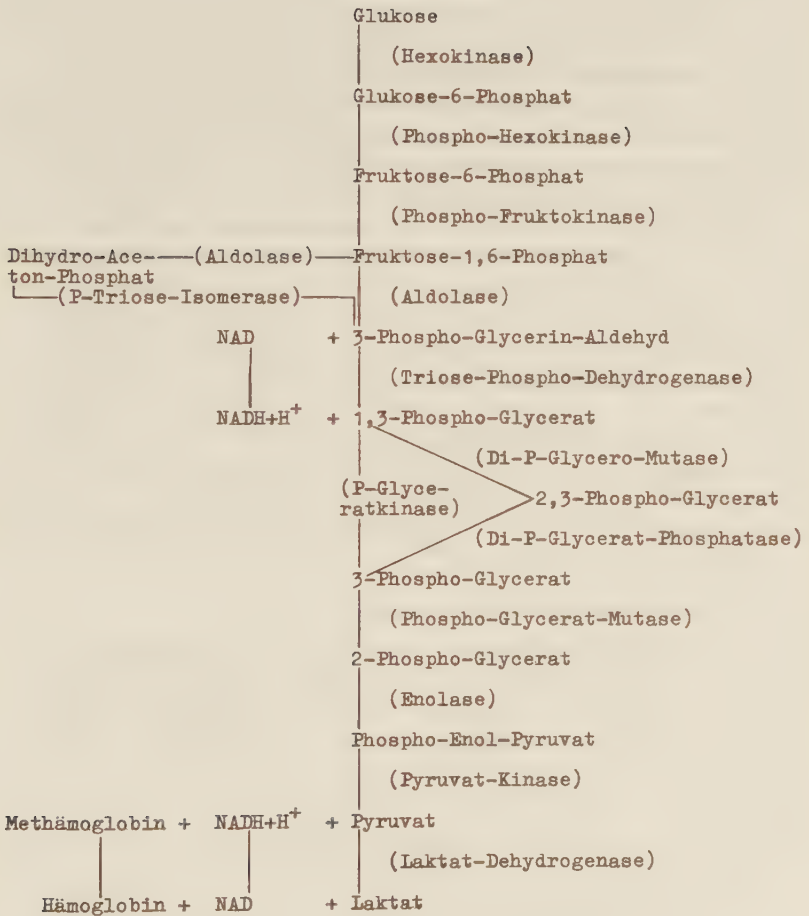


Abb. 1 Schema der Glykolyse

daß es $\frac{1}{3}$ seiner Energie zu einer, gegenüber dem Blutserum 20 mal höheren Kalium-Ionen-Konzentration liefert (259). Der geringe Energiebedarf des Erythrozyten, der für die gesamte Blutzellmasse pro Tag 2 Kilokalorien beträgt (20), kann andererseits zu einer Anhäufung von ATP führen und dadurch den glykolytischen Reaktionsablauf hemmen. Der Erythrozyt hat als Besonderheit die Möglichkeit, im Laufe der Gärungskette 2,3 Diphospho-Glycerat zu bilden und dadurch Phosphate zu speichern und nach Bedarf wieder in den normalen Reaktionsablauf einzuschleusen (366,367,369). Die Hälfte des gesamten säurelöslichen Phosphats liegt in der Regel als 2,3-Diphospho-Glycerat vor (259). Dies spielt auch eine Rolle für die Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichtes (165). Der dadurch gewährleistet ständige Ablauf der Glykolyse ist wichtig für die Reduktion des als Co-Enzym mitwirkenden Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotids (NAD). NADH_2 stellt einer ihm spezifischen Methämoglobin-Reduktase, einem Flavoprotein (137, 461), Wasserstoff zur Verfügung, die das sich laufend spontan bildende Methämoglobin wieder zu funktionsfähigem Hämoglobin reduziert (258, 461). Hierfür werden etwa 10 % des gebildeten NADH_2 verbraucht (248).

c) Der Hexose-Monophosphat-Zyklus

Ein zweiter Weg des Kohlehydrat-Abbaus geht über den aeroben Hexose-Monophosphat-Zyklus. Er geht von einem Abbauprodukt der Glykolyse, dem Glukose-6-Phosphat aus. Durch die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-PD) und die 6-Phospho-Gluconat-Dehydrogenase (6-PGD) wird er eingeleitet (207, 529). In ihm werden die für die Nukleotid-Synthese wichtigen Pentosen gebildet. Als Co-Enzym wirkt hier das Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADP) mit. Durch Wasserstoff, den die beiden Dehydrogenasen liefern, wird NADP zu NADPH_2 reduziert. In der reduzierten Form kann es über eine spezifische Methämoglobin-Reduktase (209, 222), ebenfalls ein Flavo-Protein, Methämoglobin in Hämoglobin überführen. Unter physiologischen Bedingungen spielt dieser Weg jedoch keine Rolle (223). NADPH_2 ist aber weiterhin in der Lage über eine Glutathion-Reduktase Glu-

tathion (GSSG) in die reduzierte Form zu bringen (GSH) (38). Normalerweise liegt etwa 6/7 des Glutathions in reduzierter Form vor (260). Ein ständiger und ausreichender Gehalt an GSH ist essentiell für die Integrität des Erythrozyten (57, 259, 482). Wahrscheinlich verhindert er die Oxydation der SH-Gruppen in den Membranproteinen, im Hämoglobin und in den Enzymen (306). Wenn GSH ständig über das NADPH_2 -System zur Verfügung gestellt werden kann, ist der Erythrozyt auch in einem Milieu mit stark oxydativer Aktivität geschützt (85, 108, 213, 307, 486).

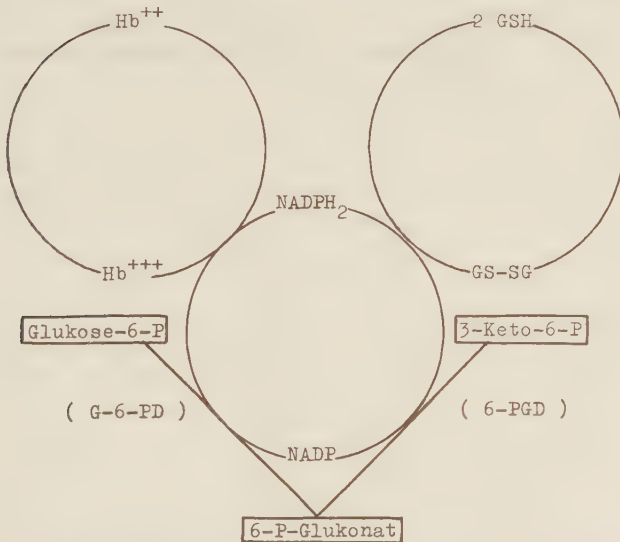


Abb. 2 Schema der Einleitung des Hexose-Monophosphat-Zyklus

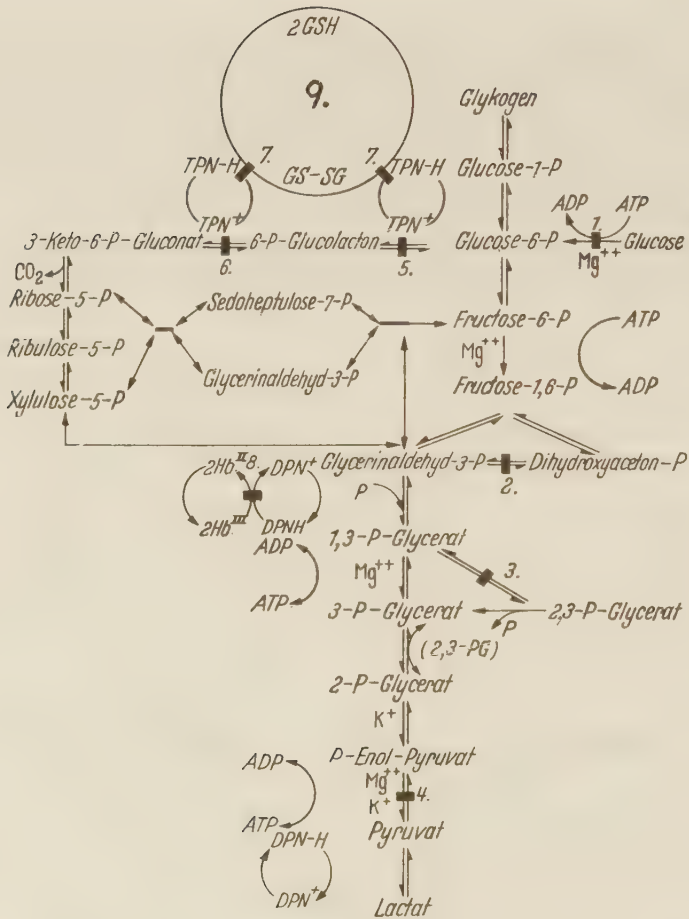


Abb. 3 Schematische Darstellung der bisher bekannten angeborenen Enzymblocks nach H.D.Waller u. G.W. Löhr: Internist 7 (1966) 295.

1. Hexokinase-Mangel bei Fanconi-Anämie, 2. Triosephosphatisomerase-Mangel mit NSHA, 3. 2,3- Diphosphoglyceromutase-Mangel mit NSHA, 4. Pyruvatkinase-Mangel mit NSHA, 5. Glucose-6-P-Dehydrogenase-Mangel, 6. 6-P-Gluconatdehydrogenase-Mangel mit NSHA, 7. Glutathionreductase-Mangel und 8. Methämoglobinreductase-Mangel bei recessiv vererblicher Methämoglobinämie, 9. Glutathion-Synthetase-Mangel.

2. Die Störungen des Erythrozyten-Stoffwechsels bei exogen-induzierten enzymopenischen hämolytischen Anämien.

Seit der systematischen biochemischen Untersuchung der Erythrozytopathien sind bis heute neun verschiedene angeborene Enzymblocks entdeckt worden (523). Soweit diese Enzymblocks in der Kette der Glykolyse liegen, treten hämolytische Anämien spontan auf. Sobald aber ein Enzymblock im Bereich des Hexose-Monophosphat-Zyklus liegt und zwar in dem Teil, der für die ausreichende Bildung von GSH unerlässlich ist, wird der ansonsten intakte Erythrozyt gegenüber oxydierenden Substanzen empfindlich. Nach dem derzeitigen Stand der Forschung gibt es für die Herabsetzung des GSH-Potentials enzymatisch drei mögliche Ursachen: Eine Aktivitätsminderung a) der G-6-PD, b) der Glutathion-Reduktase und c) der Glutathion-Synthetase (265, 523).

a) Die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase Aktivitätsminderung.

Dieser Enzymdefekt ist wohl die häufigste Erbkrankheit überhaupt (139). Durch die verminderte Aktivität der G-6-PD kann dem NADP nicht mehr in ausreichendem Maße Wasserstoff zur Bildung von NADPH_2 zur Verfügung gestellt werden (262, 271). Dadurch ist die Glutathion-Reduktase nicht mehr in der Lage Glutathion nach Bedarf zu GSH zu reduzieren. GSH ist aber zum Schutz der SH-Gruppen im Hämoglobin, in den Membranproteinen und in wichtigen Enzymen, z.B. der Hexokinase, der G-6-PD und der GAPD, notwendig (5, 19, 23, 31, 35, 113, 260, 262, 368, 456, 457). Bei ungenügendem Angebot von NADPH_2 ist die Glutathion-Reduktase in der Lage Wasserstoff aus NADH_2 zu entnehmen (76). Da NADH_2 aber als Co-Enzym bei der Glykolyse erforderlich ist, kommt diese dann allmählich ebenso wie die ihr spezifische Methämoglobin-Reduktion zum Erliegen (519).

(Abb. 4 S. 18)

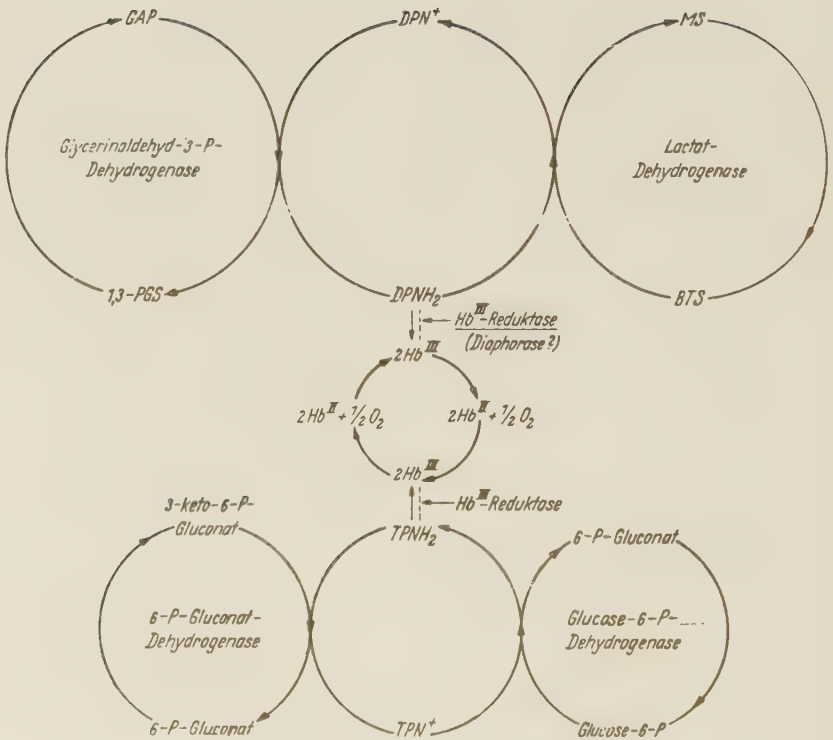


Abb. 4 Schematische Darstellung der Möglichkeiten der Methämoglobin-Reduktion und ihre Auswirkungen auf den Stoffwechsel der Erythrozyten.

nach G.W. Löhr: Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70 (1964) 495

Der Gehalt des Erythrozyten an ATP nimmt ab (262). Zunächst kommt es durch den GSH-Mangel zur Denaturierung des Hämoglobins in Form von gemischten Disulfiden von Verdoglobin mit Glutathion, die als sogenannte Heinz-Ehrlich-Innenkörper mikroskopisch erkennbar sind (5, 211, 213, 522). (s. Abb. 5 S. und Abb. 7 S.24). Nach ein bis drei Tagen (258) kommt es durch die Abnahme des ATP zum Verlust der hohen Kalium-Ionen-Konzentration und zur Auflösung der Zellstruktur (211, 309, 486, 533): Die Hämolyse beginnt (262).

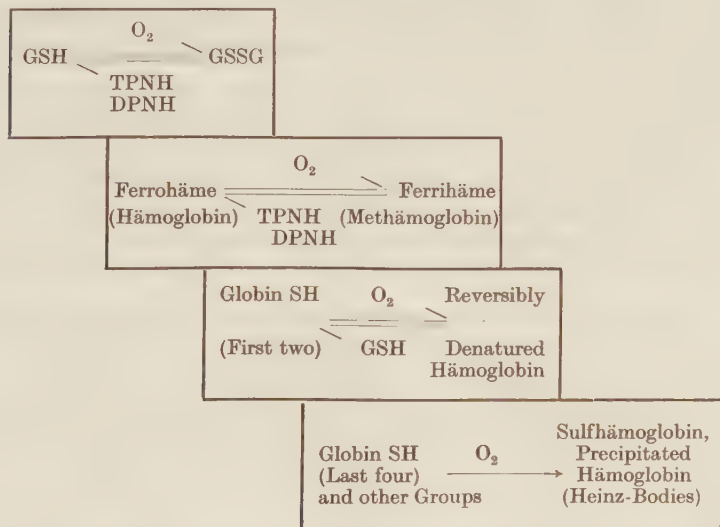


Abb. 5 Mechanismus der Heinz-Körper-Bildung nach Allen, D.W. u. Jandl, J.H.: J.clin.Invest. 40 (1961) 454

Ohne Hinzukommen einer dem Körper von außen zugeführten oxydierenden Noxe befindet sich der Stoffwechsel des Erythrozyten an der Grenze der Kompensation (262). Nach der überwiegenden Zahl der Untersuchungen mit radioaktiver Markierung ist die Lebensdauer der Erythrozyten mit Verminderung der G-6-PD Aktivität nicht verkürzt (56, 304, 312, 520).

Das Ausmaß einer Hämolyse ist neben der Konzentration der exogenen Substanz abhängig vom Durchschnittsalter der roten Blut-

zellen (34, 221, 269, 289). Ältere Erythrozyten haben ja normalerweise schon verringerte Enzymaktivitäten. Deshalb gehen vor allem die alten Zellen, wenn sie von ihrer Reifung her bereits eine verminderte G-6-PD Aktivität haben, bei Anwesenheit oxydierender Substanzen zugrunde. Die durch verstärkte Erythropoese in den Blutkreislauf gelangenden Retikulozyten sind durch ihren relativ höheren Gehalt an aktiver G-6-PD und damit an GSH noch ausreichend geschützt (289). Trotz Weitergabe der Noxe in gleicher Konzentration hört der Zerfall von Erythrozyten auf. Es tritt ein Refraktärstadium ein, bis wieder genügend alte, angreifbare Normozyten im Kreislauf zirkulieren (91, 118). Das dauert etwa 40 - 60 Tage (304).

Der Grad der Aktivitätsminderung von G-6-PD und auch die Empfindlichkeit gegen einzelne toxische Substanzen ist bei verschiedenen Menschen und vor allem auch bei verschiedenen Rassen voneinander abweichend (138). Man kennt heute mindestens 6 Varianten dieses Enzymdefektes, die sich zum Teil elektrophoretisch unterscheiden lassen (52, 86, 88, 116, 131, 144, 158).

Bekannte G-6-PD Mutanten gefunden bei/in	% der normalen Enzym-Aktivität	Wanderungsgeschwindigkeit in der Elektrophorese	Substratbedarf (G-6-PD; NADP)
Berbern	40 - 60	sehr schnell	erhöht
Negern	8 - 15	schnell	normal
Weißer	3 - 6	normal	erniedrigt
Oklahoma Typ I	3 - 9	-	stark erhöht
Chicago Typ I	3 - 9	normal	normal
Seattle Typ I	8 - 15	langsam	erniedrigt

Tab. 1 Genetische Variabilität der G-6-PD-Proteine
nach A.G. Motulsky in Progr.Med.Genetics, Vol.III
N.Y. 1964

Bei Negern, die eine G-6-PD Aktivitätsminderung aufweisen, wurde eine schnell wandernde Bande entdeckt, die bei 20 % der gesunden Neger ebenfalls beobachtet werden konnte. Bei allen bisher untersuchten Weißen, auch bei Personen mit G-6-PD Aktivitätsminderung, wurde diese Bande nicht gefunden. Die schnell

wandernde Bande, auch als Isoenzym A bezeichnet, stellt nur eine Verminderung der G-6-PD-Aktivität dar, während die langsam wandernde Bande (Isoenzym B) absolutes Fehlen der G-6-PD-Aktivität bedeutet.

Der Favismus ist bei Negern äußerst selten. Neben weiteren Varianten, wie Oklahoma-Typ I, Chicago Typ I, Seattle Typ I und Ibadan ist auch eine Sonderform Sardinien bekannt. Da auch in Sardinien nicht alle Träger des G-6-PD-Enzymdefekts nach dem Genuß der Fava-Bohne erkranken, ist wahrscheinlich die Kombination des Isoenzym B mit dem Typ Sardinien für die akute Erkrankung ausschlaggebend (136).

Zu dem Enzymdefekt können außerdem noch allergische und autoimmunologische Faktoren hinzukommen. Daß es bei Defekträgern nach Einatmen der Vicia-Fava-Pollen innerhalb von Minuten zu einer akuten hämolytischen Krise kommen kann, läßt sich durch den rein enzymopenisch bedingten Mechanismus, der ja eine Anlaufzeit von mehreren Tagen hat, nicht erklären (149, 253, 341, 406, 413).

Ein eigentliches Fehlen an G-6-PD besteht in der Regel nicht, da sich das Enzymmolekül elektrophoretisch nachweisen läßt (52), es handelt sich vielmehr lediglich um eine Hemmung seiner Aktivität. Bei einem Teil der Betroffenen ist dieser Hemmfaktor bzw. Aktivierungsfaktor im Zellstroma lokalisiert worden (150).

b) Die Glutathion-Reduktase-Aktivitätsminderung

Dieser Enzymdefekt ist seit 1962 bekannt und seitdem in 59 Fällen nachgewiesen worden (523). Die Aktivität der Glutathion-Reduktase beträgt zwischen 10 und 60 % des Normalwertes. Der Defekt betrifft neben den Erythrozyten auch die Leukozyten und die Thrombozyten. In manchen Fällen besteht bereits unter normalen Bedingungen eine latente hämolytische Anämie mit verstärkter Erythropoese. Unter Einfluß exogener toxischer Substanzen kommt es überwiegend zu einer Pancytopenie. Der Mechanismus der Zerstörung der Blutzellen entspricht dem bei G-6-PD-Aktivitätsminderung, da auch hier nicht mehr genügend GSH zum Schutz der Zellen zur Verfügung steht (267). Auch hier ist ein Isoenzym bekannt, das zusätzlich neurologische Störungen verursachen

kann (526).

c) Die Glutathion-Synthetase-Aktivitätsminderung

In diesen Fällen besteht in den Erythrozyten ein Mangel sowohl an GSSG als auch an GSH (337). Normalerweise können reife Erythrozyten Glutathion synthetisieren (218). Das Tripeptid Glutathion (Glutamyl-Cysteyl-Glycin) kann bei diesem Defekt nicht gebildet werden. Es ist lediglich das Dipeptid Glutamyl-Cystein nachweisbar (357, 480). Oft besteht dabei eine leichte kompensierte hämolytische Anämie. Bisher sind 10 derartige Fälle beschrieben worden (260, 48, 521).

3. Die Methoden zum Nachweis der Enzymdefekte.

a) Die indirekten unspezifischen Methoden zum Nachweis der Enzymdefekte.

1) Der Korbzellen-Nachweis

Dieser Nachweis ist ohne zusätzlichen Aufwand bei den normalen routinemäßigen Blutuntersuchungen zu führen. Im akuten Stadium einer schweren hämolytischen Krise ist er oft der einzige Hinweis auf eine Enzymopenie. Im normalen Differentialblutbild finden sich Erythrozyten, in denen eine Abtrennung des Hämoglobins in einem Teil der Zelle eine anscheinend leere Zone mit unscharfer Begrenzung frei läßt (572). Diese Erythrozyten haben das Aussehen eines Henkel-Korbes.

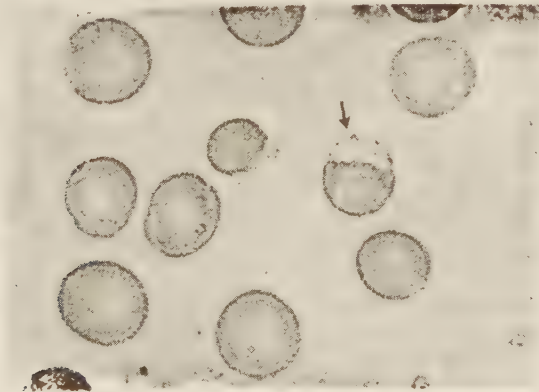


Abb. 6 Typisches Bild einer "Korbzelle"
aus G. Flatz, Med. Klin. 59 (1964) 687

2) Der Heinzkörper-Test

Hierzu benötigt man eine Phosphatpufferlösung von pH 7,6, der pro 100 ml 200 mg Glukose und 100 mg Acetylphenylhydrazin zugesetzt sind. 0,1 ml Heparin-Blut werden mit 2,0 ml dieser Lösung 4 Std. inkubiert. Danach wird daraus ein Ausstrich angefertigt und durch die übliche Retikulozytenfärbung mit wässriger Brillant-Kresylblau-Lösung angefärbt. Unter dem Mikroskop wird das Verhältnis der Zahl der normalen Erythrozyten zu denen mit

mehr als vier Heinz-Ehrlich-Innenkörpern bestimmt. Normalerweise liegt die Zahl der Erythrozyten mit vermehrter Innenkörper-Bildung unter 10 %. (Modifikation von Waller und Löhr (523) nach den ursprünglichen Angaben von Beutler (35).) Der Test ist recht ungenau und auch nicht völlig spezifisch und hat nur bei massiven Veränderungen und zusammen mit anderen Verdachtsmomenten diagnostischen Wert.

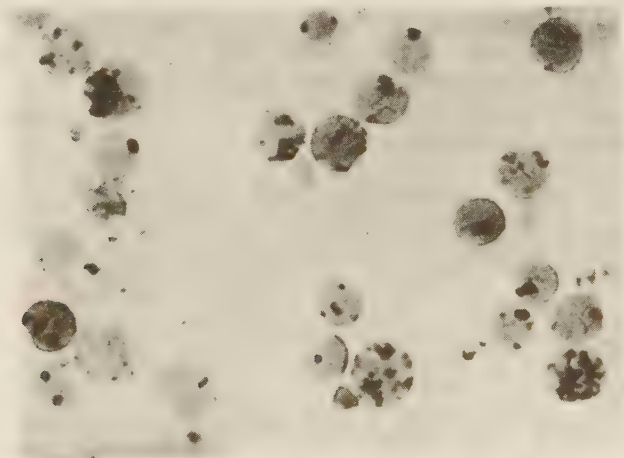


Abb. 7 Typisches Bild von Erythrozyten mit Heinz-Innenkörper-Bildung aus G.W.Löhr, Verh.dtsch.Ges.inn.Med.
70 (1964) 495

3) Der Glutathion-Stabilitäts-Test

Citratblut wird pro ml mit 5 mg Acetyl-Phenyl-Hydrazin bei 37°C 2 Std. lang inkubiert. Der Gehalt dieser Lösung an GSH wird am Anfang und nach 2 Std. spektrophotometrisch gemessen (s.S.29) Bei Gesunden fällt der GSH-Gehalt unter diesen Bedingungen um maximal 25 %, bei Enzymdefektträgern kann er auf über 90 % absinken (31, 38). (s.Abb. 8)

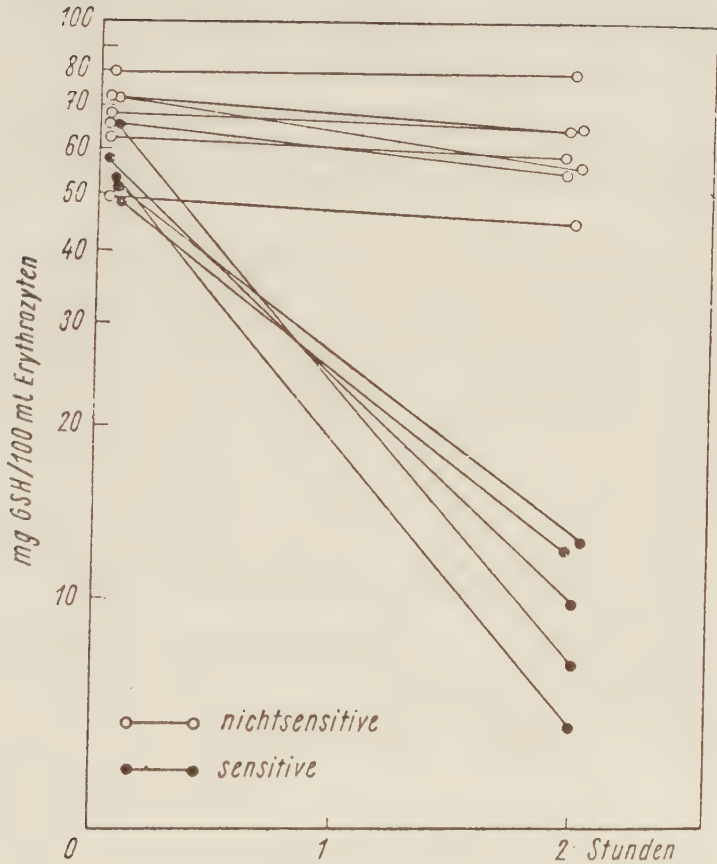


Abb. 8 Glutathion-Stabilitätstest nach E. Beutler, Blood 14 (1959) 103 an normalen und Primachin-sensitiven Erythrozyten. 5 mg Acetylphenylhydrazin je ml Erythrozytensuspension. Ordinate: mg reduziertes Glutathion (GSH) je 100 ml Erythrozyten. Abzisse: Inkubationszeit in Stunden (37°C).

b) Die indirekten Methoden zum Nachweis der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivitätsminderung.

1) Der Farbstoff-Reduktions-Test.

Dieser Test wurde ursprünglich von Motulsky (316) als Suchtest eingeführt und von Tönz und Betke (494) zur quantitativen Bestimmung modifiziert, um auch geringe Enzymdefekte zu erfassen.

Der Test beruht darauf, daß der Hexose-Monophosphat-Zyklus durch einen Redox-Farbstoff intensiviert wird (108). Der Farbstoff wirkt als Wasserstoffakzeptor für NADPH_2 , wobei er selbst entfärbt wird. Kann der Zyklus wegen Mangels an aktiver Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase nicht intensiviert werden, bleibt die Entfärbung aus. Normalerweise tritt bei der Modifikation nach Tönz die Entfärbung nach 10 - 20 min ein.

Bei der quantitativen Methode werden 0,05 ml Kapillarblut in 3,5 ml Aqua dest. hämolysiert. 1 ml Hämolysat wird mit 2 ml Transformationslösung (0,2 g K_3FeCN_6 + 0,2 g KCN/Liter Wasser) zur Hämoglobinbestimmung als Cyan-Hämoglobin verwendet. (photometrische Ablesung bei 540 m μ , Hb in mg% $E \times 0,144 \times 3$).

1,0 ml Hämolysat

0,2 ml Tris (hydroxymethyl) aminomethan-Puffer 0,75 mol, mit
HCl auf pH 7,6 eingestellt

0,1 ml NADP, 5 mg in 10 ml Aqua dest.

0,1 ml G-6-P, als Na-Salz 100 mg auf 10 ml Aqua dest.

0,25 ml Methylenblau 0,01 mol

werden in ein Takata-Röhrchen gegeben, 2 min mit Leuchtgas durchperlt und sofort mit einem Gummistopfen fest verschlossen. Im Wasserbad von 37°C mit seitlicher Beleuchtung durch eine 100 W Lampe in 10 cm Abstand werden die Lösungen inkubiert. Die Zeit bis zur Entfärbung wird mit der Stoppuhr gemessen (t (min)).

Bei Hb unter 7 g% muß 0,1 ml Kapillarblut angesetzt werden. Die gemessene Geschwindigkeit der Entfärbung $1/t(\text{min})$ wird mit dem im Hämolysat gefundenen Hb-Gehalt in Beziehung gesetzt und kann dann in einem Ordinatensystem linear eingetragen werden.

Das Mittel vieler Normalwerte wird als 100 % angenommen und die Abweichungen werden davon ausgehend in entsprechenden Pro-

zentzahlen angegeben. Je länger die Entfärbungszeit bei gegebener Hämoglobinkonzentration ist, desto höher ist die Prozentzahl.

2) Der Methämoglobin-Reduktions-Test

Dieser Test, von Brewer (54, 55) angegeben, wird hier als Mikro-Test-Modifikation von Knutsen und Brewer (232) beschrieben.

Es werden dazu heparinisierte Mikro-Blut-Pipetten benötigt, deren innerer Durchmesser 1,8 bis 2,2 mm beträgt und die bei 17 mm markiert sind. 1 Teil einer 0,0004 M Trihydro-Methylenblauchlorid-Lösung und 1 Teil einer zitronensauren Dextrose-Na-Nitrit-Lösung werden gemischt und in die Pipetten bis zur Markierung aufgezogen. Als positiver Standardwert wird in eine Pipette nur die zweite Lösung aufgezogen. Die Pipetten werden die Nacht über in einem Trockenschrank bei 37°C getrocknet. In einem dicht verschlossenen, lichtundurchlässigen Gefäß können diese Pipetten bis zu 6 Monaten aufbewahrt werden.

Der positive Standardwert wird dadurch gewonnen, daß man Normalblut in die dafür vorbereitete Pipette bis zur Markierung aufzieht, gut mischt und nach 30 Minuten die Probe auf ein weißes Filterpapier bläst. Der Normalwert wird durch Aufziehen von Normalblut in eine nicht präparierte Pipette und Ausblasen auf dasselbe Filterpapier dargestellt. Als ständige Vergleichswerte kann dieses Papier durch einen Paraffin-Überzug haltbar gemacht werden.

Für die Testproben wird in die präparierten Pipetten Kapillarblut bis zur Markierung aufgezogen und mit einer feinen Nadel für gute Durchmischung des Blutes mit den angetrockneten Reagentien gesorgt. Drei Stunden werden diese Proben dann in horizontaler Lage belassen. Danach werden auch sie auf ein weißes Filterpapier geblasen und können jetzt mit den Standardwerten verglichen werden. Ist die Blutprobe rot und dem Normalwert ähnlich, so hat die Testperson normale G-6-PD-Aktivität, ist sie dunkelbraun und dem positiven Standardwert ähnlich, so besteht eine Verminderung der G-6-PD-Aktivität.

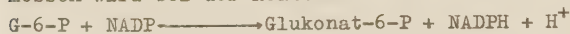
3) Der MTT-Reduktions-Test

Der Test ist in der Ausführung einfach. Das als Reagenz erforderliche Di-Methyl-Thiazolyl-Diphenyl-Tetrazolium-Bromid ist aber so teuer und so schwer zu beschaffen, daß diese Nachweismethode für Routineuntersuchungen nicht brauchbar ist (37).

c) Die direkten Methoden zum Nachweis der Enzymdefekte.

- 1) Die spektro-photometrische Messung der Aktivität der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (138, 233, 263, 268).

Diese Methode gibt ein exaktes Maß für die Enzym-Aktivität. Gemessen wird bei der Reaktion



das gebildete NADPH (530). Als eine Einheit kann man die Enzymmenge in 1 ml Hämolytat annehmen, die bei 25°C im 3 ml Ansatz die NADPH-Extinktion bei 340 mμ in 1 min um 0,001 ändert. Der Normalwert ist dann 272 ± Wröblewski-Einheiten (WE). Um ganz exakte Werte zu erhalten muß man die Glukonat-6-Phosphat-Dehydrogenase, die ebenfalls die NADPH-Bildung katalysiert, durch Adsorption an Ca₃(PO₄)₂-Gel vorher entfernen. Citratblut wird in Triäthanolamin-Pufferlösung durch Digitoninlösung hämolysiert. In die Photometerkuvette werden Triäthanolamin-Pufferlösung, Hämolytat und NADP-Lösung pipettiert. Nach einer bestimmten Zeit wird bei 25°C G-6-P-Lösung zugegeben, über einen bestimmten Zeitraum regelmäßig die Extinktionszunahme abgelesen und die Werte gemittelt. Daraus ergibt sich ΔE/min. Aus ΔE/min können dann die Einheiten der Enzym-Aktivität errechnet werden.

- 2) Die spektro-photometrische Messung der Aktivität der Glutathion-Reduktase (208).

Dieses Enzym katalysiert die Reaktion:



Die Reaktion verläuft linear mit der Zeit vollständig ab und ist irreversibel. Gemessen wird die zeitliche Abnahme der NADPH-Extinktion. Als eine Einheit wird hier die Enzym-Aktivität angenommen, die bei 25°C in einer Stunde 1 Mol GSSG reduziert. Der Normalwert liegt bei 2 990 E/10⁹ Erythrozyten pro Stunden (58).

Citratblut wird durch Digitoninlösung hämolysiert. Nach Zugabe einer Phosphat-Pufferlösung, NADPH-Lösung und GSSG-Lösung wird die Extinktion nach 1, 2 und 3 Minuten abgelesen. Die Werte werden gemittelt: E/min. Dieser Wert wird mit dem Volumen des Testansatzes und mit 60 (von Minuten auf Stunde) multipliziert und durch den Extinktionskoeffizienten von NADPH mal der Menge des Hämolysats pro ml dividiert. Daraus ergeben sich die Einheiten pro ml Hämolysat. Durch Auszählung der Erythrozyten und ihre Berechnung auf 1 ml Hämolysat kann die Enzym-Aktivität auf die Erythrozyten bezogen werden.

3) Die spektro-photometrische quantitative Bestimmung des Gehalts der Erythrozyten an oxydiertem und reduziertem Glutathion. (231)

GSH wird mit Methyl-Glyoxal durch Glyoxalase I (Gl-I) quantitativ in S-Lactyl-GSH überführt:

GSH + Methyl-Glyoxal $\longrightarrow$ S-Lactyl-GSH (359, 360, 534).

GSSG wird durch NADPH mit GR quantitativ zu GSH reduziert:

GSSG + NADPH + H⁺ $\longrightarrow$ 2 GSH + NADP⁺ (361)

Die Gleichgewichte beider Reaktionen liegen ganz auf der rechten Seite.

Die Normalwerte sind: GSH: 50 - 90 mg/100 ml Erythrozyten;

GSSG: 8 - 14 mg/100 ml Erythrozyten (337).

Zur Vermeidung der Oxydation von GSH muß 5 ml Blut nach der Entnahme sofort mit Perchlorsäure-Lösung enteiweißt werden.

Nach der Zentrifugierung wird der Überstand mit K₂CO₃-Lösung versetzt und vom Perchlorat-Niederschlag abgefiltert (pH = 7).

Zur Messung wird in die Küvetten pipettiert: als Leerwert Phosphatpuffer, Testlösung und Albuminlösung, als Hauptwert Phosphatpuffer, Testlösung, Albuminlösung und Gl-I Suspension (sehr rein!).

Die Extinktion E₁ wird abgelesen. In die Hauptküvette wird Methyl-Glyoxallösung gegeben und nach 8, 10 und 12 min die Extinktion abgelesen. Durch Extrapolation auf den Zeitpunkt der Methyl-Glyoxalzugabe wird die Extinktion E₂ ermittelt. Es wird erneut 0,02 Methyl-Glyoxallösung eingemischt. Nach 2, 4 und

6 min wird die Extinktion abgelesen und auf den Zeitpunkt der ersten Methyl-Glyoxalzugabe extrapoliert:

Daraus ergibt sich E_3 .

$$E_3 - E_2 = \Delta E_{\text{Methylglyoxal}}; E_2 - E_1 = \Delta E_{\text{Methylglyoxal}} - \Delta E_{\text{GSH}}$$

GSSG: in die gleichen Küvetten wird je 0,1 ml NADPH-Lösung gegeben und jetzt statt wie bisher bei 240 m μ , bei 340 m Extinktion E_4 abgelesen. Nur in die Hauptküvette wird 0,01 ml Glutathion-Reduktase-Suspension gegeben. Nach 8, 10 und 12 min wird die Abnahme der Extinktion abgelesen. Durch Extrapolation auf den Zeitpunkt der Glutathion-Reduktase-Zugabe wird die Extinktion E_5 ermittelt.

$E_5 - E_4 = \Delta E_{\text{GSSG}}$. Aus diesem Wert kann die Menge des GSH bzw. GSSG pro ml Erythrozyten und durch Auszählen der Gehalt der einzelnen roten Blutzelle errechnet werden.

4. Die bisher bekannten hämolysierenden Substanzen bei Enzymdefekten der Erythrozyten.

- a) Die hämolysierenden Substanzen bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivitätsminderung

Antimalariamittel

Primachin	Hockwald et al.; Beutler; Löhr u. Waller
Pamachin	Cordes
Pentachin	Atchley et al.
Chinozid	Alving et al.
Atebrin	Larizza; Brewer
Chinin	

Sulfonamide

Sulfanilamid	Dern et al.
N ₂ Acetylsulfanilamid	
Sulfacetamid (Sulamyd)	
Sulfamethoxypyridazin (Kynex, Midicel)	
Salicylazosulfapyridin (Azulfidin)	Kellermeyer et al.
Sulfisoxazol (Gantrisin)	

Nitrofurane

Nitrofurantoin (Furadantin)	Kimbro et al.
Furazolidon (Furoxon)	
Furaltadon (Altafur)	
Nitrofurazon (Furacin)	Robertson

Antipyretica und Analgetika

Acetylsalicylsäure (Aspirin)	Kellermeyer et al.
Phenacetin	Dern et al.
Acetanilid	Dern et al.
Pyramidon	Sartori et al.
Antipyrin	Kellermeyer et al.

Sulfone (Lepramittel)

Sulfoxon (Diason)	Dern et al.
Promizol	
DDS	

Andere Medikamente

Dimerkaptoglycerin (BAL)	Tarlov
p-Aminosalicylsäure	Szeinberg et al.
Phenylhydrazin	Dern et al.
Chloramphenikol	Larizza; Waller u. Löhr
Vitamin K (wasserlösl. Analoge)	Zinkham et al.
Probenezid	
Chinidin	Larizza et al.
Fungizide	Beutler

Chemikalien

Methylenblau	Beutler
Naphthalin u. Derivate	Zinkham et al. Zuelzer u. Apt
Anilin-Derivate	Flanagan et al.
Acetylphenylhydrazin	Larizza et al.

Pflanzliche Stoffe

Favabohnen	Larizza et al.
Erbsen	
Grüne Bohnen	Waller, Löhr u. Gayer
Morchella esculenta	

b) Die hämolysierenden Substanzen bei Glutathion-Reduktase-Aktivitätsminderung

Butazolidin	Waller u. Löhr
Tomanol	"
Irgapyrin	"
Resochin	"
Primachin	"
Sulfonamide	"
Chloramphenikol	"
Nitrolacke	"
Thallium	Löhr
Phytotoxine	"
Amanitin	"

c) Die hämolysierenden Substanzen bei Glutathion-Synthetase-Aktivitätsminderung

Latschenkiefern-Extrakt	Löhr
-------------------------	------

5. Die Genetik und die Verbreitung der exogen-induzierten enzymopenischen hämolytischen Anämien.

a) Die formale Genetik.

Das fast ausschließliche Betroffensein des männlichen Geschlechts in den schweren, manifesten Formen und das ungleich häufigere Betroffensein des weiblichen Geschlechts in den latenten Formen des Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Defekts läßt auf einen X-chromosomal Erbgang schließen. Die genetische Information für das Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Protein ist auf dem Geschlechtschromosom X lokalisiert (60, 75, 81, 152, 465). Man kann daher drei verschiedene Stufen der Enzymaktivität unterscheiden:

- 1) Normale Männer (XY) und normale Frauen (XX) mit normaler Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität der Erythrozyten.
- 2) Hemizygoten Männer ($\bar{X}Y$) und homozygote Frauen ($\bar{X}\bar{X}$) mit stark reduzierter Enzymaktivität (unter 15 % der Norm).
- 3) Heterozygote Frauen ($\bar{X}X$) mit wechselnder Enzymaktivität je nach Expression des abnormen Gens (20 - 80 % der Norm) (121).

Es gab zunächst keine Erklärung für das merkwürdige Phänomen, daß Frauen mit zwei normalen Allelen für Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase nicht die doppelte Enzym-Aktivität aufweisen wie Männer, die nur ein entsprechendes Allel besitzen. Es war ebenso unverständlich, daß heterozygote Frauen mit einem normalen X-Chromosom und einem zweiten X-Chromosom mit der genetischen Information für Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivitätsminderung eine geringere Enzymaktivität aufweisen als gesunde Männer. Diese besitzen wie heterozygote Frauen nur ein normales X-Chromosom. Es wurde zunächst angenommen, daß bei Frauen das normale X-Chromosom in seiner Wirkung zurückgedrängt wird, bei Männern jedoch das normale X-Chromosom neben dem Y-Chromosom voll zur Geltung kommt. Die Hypothese von Lyon (282, 283) brachte eine einleuchtende Erklärung. Von zwei X-Chromosomen, die normalerweise jede Frau besitzt, ist jeweils nur eins aktiv. Das aktive X-Chromosom ist zytogenetisch unterscheidbar von dem inaktiven. Das morphologische Substrat für das inakti-

ve X-Chromosom der Frau ist das Geschlechtschromatin bzw. das sogenannte Barr-Körperchen. Die Inaktivierung des einen X-Chromosoms findet zwischen dem 12. und 19. Tag nach der Zygotenbildung statt. Ob das väterliche oder das mütterliche X-Chromosom in einer weiblichen Zelle inaktiviert wird, ist dem Zufall überlassen. Im Durchschnitt liegen bei allen Frauen in etwa der einen Hälfte der Körperzellen das väterliche X-Chromosom und in der anderen Hälfte der Körperzellen das mütterliche X-Chromosom inaktiviert vor. Die Frau besitzt also ein Chromosomen-Mosaik. In den Einzelfällen kann dadurch jedoch das Ausmaß der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivitätsminderung sehr verschieden sein. Frauen mit heterozygoter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivitätsminderung müßten also zwei verschiedene Erythrozytenpopulationen besitzen. In den Erythrozyten, in denen das normale X-Chromosom inaktiviert ist, müßte die Enzymaktivität der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase vermindert sein, während in den Erythrozyten, in denen das pathologische X-Chromosom inaktiviert ist, eine normale Enzymaktivität der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase vorliegt.

Durch den Nachweis zweier verschiedener Zellpopulationen bei heterozygoten Frauen konnte der Beweis für diese Hypothese erbracht werden. Sansone und Mitarbeiter (414) benutzten die Methode von Kleinhauer und Betke (230), durch Hemmung der Peroxydase in methämoglobinhaltigen Erythrozyten mit Kaliumzyanid die peroxydasepositiven oxyhämoglobinhaltigen von den peroxydasenegativen (weil spezifisch gehemmten) methämoglobinhaltigen Blutzellen färberisch zu unterscheiden. Sie überführten zunächst das hamoglobin mit Nitrit in Methämoglobin, inkubierten die Zellen dann mit Glukose und Methylenblau und führten anschließend die Peroxydasefärbung durch. Nur Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasehaltige Erythrozyten können unter diesen Bedingungen das Methämoglobin zu Oxyhämoglobin reduzieren, jedoch nicht die enzymopenischen Erythrozyten. Mikroskopisch sind diese beiden Zellarten dann deutlich voneinander zu unterscheiden. (s.Abb. 9 S. 35)

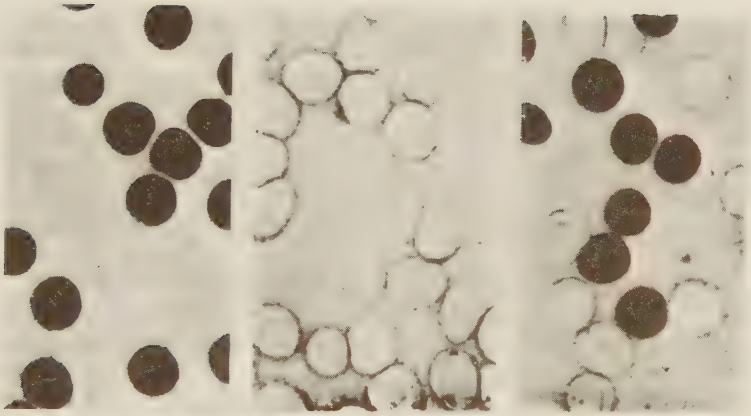


Abb. 9 Eluierte und gefärbte Blutausstriche zum Nachweis von Methämoglobin-haltigen Erythrozyten nach E. Kleihauer u. K. Betke, Nature 199 (1963) 1196 Lond.

Links: normales menschliches Erwachsenenblut mit Peroxydase-positivem Oxyhämoglobin.

Mitte: Dieselbe Blutprobe nach vorheriger Umwandlung des Oxyhämoglobins zu Methämoglobin durch Nitrit. Die Methämoglobin-haltigen Zellen enthalten nach Cyanidzusatz keine Peroxydaseaktivität mehr.

Rechts: Mischung von normalem und Methämoglobin-haltigem Blut.

Nach den Resultaten der Stammbaumforschung ist die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivitätsminderung X-chromosomal und deshalb inkomplett dominant (81, 261, 465), die Glutathionreduktase-Aktivitätsminderung ist autosomal dominant (523) und die Glutathionsynthetaseverminderung autosomal rezessiv vererblich (357).

b) Die Populations-Genetik

Für die Verbreitung der enzymopenischen hämolytischen Anämien spielt die Selektion eine ebenso wichtige Rolle wie die Vererbung. Durch die Mortalität bei akuten hämolytischen Anämien und Ikterus gravis neonatorum müßte das pathologische Gen für die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivitätsminderung allmählich weniger häufig werden. Tatsächlich kann jedoch der angeborene Enzymdefekt unter bestimmten Bedingungen einen Vorteil

gegenüber normaler Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität darstellen.

Der relativ hohe Prozentsatz von Trägern dieses Enzymdefekts in den tropischen und subtropischen Malariagebieten führte zu der Vermutung, daß gerade die verminderte Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität in den Erythrozyten einen relativen Schutz gegen die Erkrankung an Malaria bietet (8, 312). Die Malaria-parasiten benötigen zu ihrem optimalen Wachstum ausreichend Glutathion und einen intakten Hexosemonophosphat-Zyklus (295, 496). Ein instruktives Beispiel liefern die Untersuchungen an Juden in Israel (463, 484, 483). Bei aus Europa eingewanderten Juden ist eine Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivitätsminderung eine Rarität, während bei orientalischen Juden, je nach Gegend, aus der sie stammen, bis zu 60 % aller Einwanderer von diesem Defekt betroffen sind.



Abb. 10 Verteilung des Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangels in Eurasien nach A.G. Motulsky, Human Biol. 32 (1960) 28.

Einen ähnlichen Schutz gegen Malaria haben auch die an Sichelzellenanämie und Thalassämie Erkrankten (7, 79, 506). Die Thalassämia minor ist im Mittelmeerraum, dem Hauptverbreitungs-

gebiet des Favismus, sehr häufig gleichzeitig mit der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivitätsminderung bei denselben Personen beobachtet worden (28, 29). Die Erythrozyten der an Thalassämia minor und der an Sichelzellen-Anämie Erkrankten haben eine verkürzte Lebensdauer. Da die Erythrozytenpopulation immer relativ jung ist, bleibt trotz des Enzymdefekts immer genügend Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität vorhanden, um gegen akute Hämolysen zu schützen (3, 137, 170, 295, 339, 548).

Der Selektionsvorteil, den die Enzymdefektträger gegenüber Gesunden haben, hört natürlich mit der Ausrottung der Malaria in den einzelnen Gebieten auf. Es bedarf jedoch vieler Generationen bis es zu einer deutlich merkbaren Verschiebung dieses "ausbalancierten Polymorphismus" zu ungunsten der Defektträger kommt.

Für das sporadische Vorkommen (27, 135, 472) der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivitätsminderung außerhalb der Gebiete mit Selektionsvorteilen kommen theoretisch nur drei Möglichkeiten in Betracht: Spontanmutationen, Genfluktuation und Restzustände ehemaliger Häufigkeit, nach veränderten Umweltbedingungen (121).

6. Die klinischen Symptome der exogen-induzierten
enzymopenischen hämolytischen Anämien.

a) Die allgemeinen Symptome

Wie ausgeprägt die hämolytische Anämie im Einzelfall verläuft ist abhängig

- 1) von dem ererbten Grad der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivitätsminderung, der sowohl vom Erbgang (hemi-, homo- oder heterozygot) als auch von der (rassisch verschiedenen) Gen-Variante bestimmt wird.
- 2) von der Art und Menge der eingenommenen toxischen Substanz (219, 220).
- 3) von zusätzlichen aggravierenden Faktoren, wie gleichzeitig bestehenden Infektionskrankheiten (34, 253, 285, 481, 485), chronischen Leber- und Nierenleiden (224), Diabetis mellitus (486), ionisierenden Strahlen, wie z.B. Röntgenstrahlen (527, 528) und bei Neugeborenen die physiologische Hypoglykämie (546, 547) oder günstigen Faktoren, wie Thalassemie und Sichelzellenanämie (3, 295, 548).

Typisch für die enzymopenischen hämolytischen Anämien ist der dreiphasige Verlauf (203). Zuerst die hämolytische Krise, die Stunden, überwiegend aber mehrere Tage nach erstmaliger Einnahme der Noxe eintritt. Nachdem alle nicht genügend geschützten Erythrozyten zerstört sind, beginnt die Erholungsphase, die sich durch verstärkte Erythropoese auszeichnet (289). Darauf folgt die Refraktärphase, in der auch bei Weitereinnahme der Noxe keine Hämolyse mehr ausgelöst werden kann (221). In leichten Fällen treten allgemeine Schwäche, gelegentliches Schwindelgefühl und leichte Blässe auf. Diese Fälle kommen in der Regel nicht in ärztliche Behandlung und werden nur anamnestisch bei Patienten oder in deren Familien als enzymopenische hämolytische Anämie erkannt.

In ärztliche Behandlung kommen fast nur hochgradige akute Anämien.

Neben Schwäche, Schwindel, Kurzatmigkeit bei körperlicher An-

strengung und Kopfschmerzen, treten oft Fieber und Schüttelfrost auf. Nicht selten werden schwer lokalisierbare, kolikartige Schmerzen in der Bauch- und Rückenegend angegeben. Es kommt zu Magenkrämpfen und Erbrechen, gelegentlich auch zu Wadenkrämpfen. Innerhalb weniger Tage kommt dazu auffallende Blässe, konjunktivaler evtl. auch nicht juckender Hautikterus und eine rot- bis schwarzbraune Verfärbung des Harns (Schwarzwasserfieber!). Die Milz ist in diesen Fällen selten vergrößert.

Bei den Laborbefunden muß berücksichtigt werden, daß bis zu ihrer Erhebung der Blutzerfall meist seinen Höhepunkt erreicht oder überschritten hat. Die Erythrozyten mit verminderter Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität sind dann alle zerstört. Ein direkter Nachweis einer Enzymopenie ist in diesem Stadium nicht immer möglich. Auch die typischen Heinz'schen Innenkörper, die ja eine Vorstufe der Hämolyse darstellen, sind nicht mehr nachweisbar (33). Oft findet man zu dieser Zeit jedoch noch die als pathognomonisch anzusehenden Korbzellen im Blutausstrich. Als Zeichen der beginnenden Erholungsphase können die Retikulozyten bis zu 250 % vermehrt sein. Fast regelmäßig ist die Leukozytenzahl stark erhöht, während die Zahl der Erythrozyten bis unter 1 Mill/mm^3 erniedrigt sein kann. Bilirubin ist nur indirekt nachweisbar. Im Harn findet sich Eiweiß. Im Harnsediment sind die Zellen kaum vermehrt, es sind jedoch fast immer Hämoglobinzyylinder vorhanden. Die Eisenreaktion ist positiv. Es sind nach entsprechender Färbung Hämosiderin-Kristalle zu erkennen. Das Hämoglobin im Blut kann bis zu 2 g/100 ml erniedrigt sein. Der kritische Wert liegt bei 5 g/100 ml . Sinkt der Hämoglobinwert nicht unter 5 g/100 ml (122), so erholt sich der sonst gesunde Patient spontan.

b) Die hämolytische Krise und der Kreislauf.

Nicht nur die Menge des verbleibenden funktionsfähigen Hämoglobins, sondern auch der Zeitfaktor ist für den Verlauf der Erkrankung von Bedeutung. Bei chronischen hämolytischen Anämien ist das Wohlbefinden der Patienten auch bei sehr geringen Hämoglobinnmengen kaum beeinträchtigt. Geht die Zerstörung der roten Blutzellen aber schnell vor sich, so kommt es zu erheblichen Kreislaufreaktionen.

In Veröffentlichungen über enzymopenische hämolytische Anämien wird der Schock und die sogenannte Schockniere häufig erwähnt. Über die Kausalkette, durch die eine Hämolyse zu einem Schock führt, ist bisher wenig bekannt. In dem systematischen Standardwerk der Hämatologie von M. Wintrobe (538) wird kurz darauf eingegangen. Es heißt darin: "...einer der wichtigsten Faktoren für seine Entstehung kann die Verringerung des Gesamtblutvolumens durch die schnelle Zerstörung der roten Blutzellen und ihre Beseitigung aus dem Kreislauf sein (124). Es zeigt sich, daß der größte Teil der Reste der zerstörten roten Zellen weder im Blutkreislauf verbleiben, noch durch die Nieren ausgeschieden werden, sondern sehr schnell durch die Körperzellen beseitigt werden." Die Eliminierung der Zellstromata und eines großen Teils des Hämoglobins geschieht hauptsächlich durch das retikuloendotheliale System und durch die in diesen Fällen deutlich vermehrten Leukozyten (Phagozyten).

Etwa 44 % des Blutvolumens besteht aus korpuskulären Elementen (377) und dieser Anteil, prozentual gesehen, fast ausschließlich aus Erythrozyten. Da aber die Erythrozyten zu annähernd 80 % aus Wasser bestehen, ist eine ins Gewicht fallende, schnelle Abnahme des Gesamtblutvolumens nicht unbedingt anzunehmen, selbst wenn durch Veränderungen der Plasmazusammensetzung eine gewisse Menge Wasser aus dem Kreislauf eliminiert wird. Für die Kreislaufreaktionen bei einer hämolytischen Krise ist wohl eher die plötzlich entstehende Hypoxie von ausschlaggebender Bedeutung.

Wenn also bei der Hämolyse auch wahrscheinlich kein entscheidender Blutvolumenverlust eintritt, so gleichen die Kreislaufreaktionen jedoch durchaus einem durch Blutverlust verursachten Schock.

Mit zunehmender Hypoxie kommt es im ersten Stadium des Schocks durch Kontraktion der Arteriolen und präkapillaren Sphinkter zu einem Kurzschluß des Kreislaufs über Anastomosen. Die Durchblutung der Haut und Muskulatur sistiert fast völlig (573). Die Durchblutung der Nieren und der Leber wird stark gedrosselt. Dabei soll das renale Vasopressin eine Rolle spielen (574).

Der venöse Rückfluß und dadurch die Herzleistung sind relativ gut. Während der Gefäßwiderstand in der Peripherie zunimmt, verringert er sich in den Koronar- und Hirngefäßen (535). Es kommt zu einer Zentralisation des Kreislaufes (97), durch die die wichtigsten Organe, Herz und Gehirn, funktionsfähig bleiben. Bei der Hämolyse kann eine ausreichende Sauerstoffversorgung dieser Organe nur über eine extreme Weitstellung der zentralen Gefäße erreicht werden. Nur dadurch kann pro Zeiteinheit eine genügende Menge Erythrozyten und damit Sauerstoff angeboten werden. Für die Kreislaufperipherie ist dann der Effekt der gleiche, wie bei einem Blutvolumenverlust. Die Leber scheint gegen eine Minderdurchblutung sehr empfindlich zu sein. Bei eingeschränkter Leberfunktion steigt der Gehalt des Blutes an Aminosäuren an, Prothrombin, Fibrinogen und Leberglykogen sind vermindert (119). Ebenso vermindert ist der Properdin-Gehalt des Blutes, wovon die auch noch später andauernde verstärkte Empfindlichkeit gegen Bakterientoxine und die deutlich verminderte Resistenz gegen Bakterien abhängen soll (352).

Nach einiger Zeit läßt der nervale Reiz und damit die Kontraktion der Arteriolen nach. Die Kapillaren füllen sich. Es tritt, auch trotz Auffüllung des Blutvolumens von außen, ein intravasales Versacken des Blutes ein. Obwohl die großen Gefäße weiter kontrahiert bleiben, verschlechtert sich der venöse Rückfluß und dadurch die Herzleistung. Dies ist der Übergang in das dekompensierende Schockstadium.

Die Diagnose des Schocks läßt sich nur aus der Beurteilung einer ganzen Reihe von Symptomen und deren Entwicklung herleiten.

Das erste auffallende Symptom ist die Kälte der Haut, gewöhnlich verbunden mit einer leichten Schweißsekretion. Weitere wichtige Symptome sind das Verhalten von Blutdruck und Puls. Im Stadium des drohenden Schocks gibt es die normotone Tachycardie (Puls 100 - 120 Schläge/min, RR über 100 mmHg) und die hypotone Bradycardie (Puls unter 100 Schläge/min, RR unter 100 mmHg). Erst die hypotone Tachycardie zeigt den dekompensierenden Schock an (Puls über 110 Schläge/min, RR unter 100 mmHg). Untermittelbare Lebensgefahr besteht bei Abfall des Blutdrucks unter

70 mmHg und Pulsanstieg auf 140 und mehr Schläge pro Minute (6). Weitere Symptome sind: Durstgefühl, Lufthunger, Erbrechen, Angst und Unrast. Das Bewußtsein ist klar. Wichtig ist bei Verdacht die fortlaufende Beobachtung und Messung der Urinausscheidung durch einen Dauerkatheter. Nur in größeren Kliniken möglich, aber am sichersten ist die fortlaufende direkte Blutvolumenbestimmung.

III. Das akute Nierenversagen bei einer hämolytischen Krise.

1. Die Physiologie und der funktionelle Aufbau der Nieren.

a) Die Bedeutung der Nierenfunktionen für den gesamten menschlichen Organismus.

Die Nieren sind nicht nur das wichtigste Ausscheidungsorgan für die Stoffwechselendprodukte und die exogenen Körpergifte, sondern stellen darüberhinaus einen bedeutenden Faktor des sehr komplexen Regulationsmechanismus zur Aufrechterhaltung eines gleichbleibenden chemischen und physikalischen Milieus im Körper dar (419, 179, 383, 564). Sie sind in der Lage, spezifische Eigenschaften des Blutes in einem konstanten Bereich zu halten und dadurch den Körper weitgehend unabhängig von inneren und äußeren Einflüssen zu machen. Ihre Funktion gewährleistet im Blut einen konstanten osmotischen und onkotischen Druck, eine gleichbleibende Ionen-Zusammensetzung und einen gleichbleibenden pH-Wert. Durch sie werden der Elektrolyt-, Wasser- und Säure-Basen-Stoffwechsel geregelt. Sie können hormonelle und zirkulatorische Veränderungen ausgleichen (179).

Als hochdifferenzierter Organismus ist der menschliche Körper nur in einem weitgehend konstanten inneren Milieu lebensfähig (26). Das Blut spielt dabei als Verbindungsglied aller Zellen untereinander und zur Außenwelt eine entscheidende Rolle (375). Durch den Zellstoffwechsel und die einzelnen Organfunktionen wird es in seinem Zustand ständig verändert (375). Zahlreiche durch das Blut aufeinander abgestimmte Regelmechanismen gleichen diese Veränderungen wieder aus. Es besteht ein Fließgleichgewicht (279). In dem Regulations-System wirken die Nieren durch zahlreiche Einzelfunktionen mit. Über das Blut werden diese Funktionen durch hormonale, nervöse und zirkulatorische Einflüsse, aber auch direkt durch physikalisch-chemische Veränderungen gesteuert (376). Die verschiedenen Regelmechanismen des Körpers stehen in enger Korrelation zueinander (179). Das Blut ist dabei sowohl das Befehls- und Koordinations-, als auch ein Ausführungs-"Organ". Durch dieses außerordentlich empfindliche und potente System im vegetativen Bereich - und

durch seine geistige Leistungsfähigkeit - ist der Mensch das anpassungsfähigste Lebewesen.

b) Der funktionelle Aufbau der Niere.

Die Funktionseinheit der Niere ist das Nephron mit dem ihm zugeordneten Gefäßsystem (176). Die Nieren enthalten insgesamt etwa 2 000 000 - 2 500 000 dieser Funktionseinheiten (176, 416, 556). Das einzelne Nephron kann man nach funktionellen Gesichtspunkten in den juxta-glomerulären Apparat, das Nierenkörperchen und das Tubulus-System unterteilen und dieses weiter in den proximalen Tubulusabschnitt, den distalen Tubulusabschnitt und die Henle'sche Schleife mit dem (mit anderen Nephra gemeinsamen) Sammelrohr.

Die Aufgabe des juxta-glomerulären Apparates (jgA) scheint im wesentlichen darin zu bestehen, Zustandsgrößen im Kreislauf und Zustandsgrößen im Nephron aufeinander abzustimmen. Im Nierenkörperchen ist der Filter enthalten, der aus dem Blut das Rohmaterial des Harns liefert, das im Tubulus-System verarbeitet wird. In diesem System wird die wichtige Aufgabe der Nieren, die Aufrechterhaltung des gleichbleibenden inneren Körpermilieus, durchgeführt (419).

Das Tubulus-System stellt aber erst zusammen mit den ihm zugeordneten Blutkapillaren, deren überwiegender Anteil aus dem Vas efferens entspringt und den Tubulus eng umspinnt, eine Funktionseinheit dar (177, 562). Der Gefäßanteil, der nicht aus dem Vas efferens entspringt, erlangt vor allem bei unphysiologischen Kreislaufverhältnissen große Bedeutung. Quantitativ sind besonders die aus den Arteriae arciformis entspringenden Arteriolae rectae verae und die aus den Interlobärarterien entspringenden Gefäße wichtig (13, 39, 84, 130, 311, 468). Eine bestimmte funktionelle Aufgabe scheint außerdem den Arteriolae rectae spuriae zuzukommen, die aus den sogenannten juxtamedullären Glomerula entspringen. In einer Niere sollen etwa 180 000 dieser juxtamedullären Glomerula enthalten sein (104). Die Arteriolae rectae spuriae verlaufen im Nierenmark parallel zur Papillenspitze und lösen sich bald in Kapillarbüchel auf. Mit 3 cm Länge sind sie die längsten Kapillaren dieses Durch-

messers im Körper (562). Das Endothel der intertubulären Kapillaren ist auffallend dünn und stark gefenstert (274).

Eine nicht zu unterschätzende Bedeutung haben auch die Lymphgefäße, die parallel den Blutgefäßen verlaufen und blind enden. In der Medulla dagegen finden sich nur Saftspalten (129, 549) ohne Endothel. Sie stehen durch Plasmamembran-Einstülpungen mit den Tubuluszellen in Kontakt (478). Vermutlich haben sie große funktionelle Bedeutung, da sie vom gesamten Rückresorbat durchflossen werden. Ein Teil dieser Flüssigkeit wird wahrscheinlich durch die großen Lymphgefäße abgeführt. Beim Hund beträgt die 24-Stunden-Menge 388 ml mit 10,2 g Protein (292). Bei Verlegung der Hauptlymphgefäße verliert die Niere einen Teil ihrer Konzentrationsfähigkeit (217, 419). Das Lymphsystem übt eine Schutz- und Ventilfunktion aus, denn bei Ureterligatur steigt die Lymphmenge stark an (322). Radioaktives Material kann dann im Ductus thoracicus nachgewiesen werden (142). Bei Abklemmung der Sammellymphgefäße, die Parallel den Hauptblutgefäßen verlaufen, schwillt die Niere innerhalb von 10 Minuten auf das Doppelte an. Die Konzentrationsfähigkeit für Kochsalz und Harnstoff und die Indigocarminausscheidung ist verringert (419).

Die Niere wird nerval vom Plexus renalis versorgt, der Fasern aus dem Plexus coeliacus, dem thoracalen und lumbalen Abschnitt des Nervus splanchnicus, den intermesenterialen Nerven und dem Plexus hypogastricus enthält. In der Niere verlaufen die Nerven in der Adventitia der Arteriae arcuatae und radiatae und bilden besonders in der Rinde ein dichtes intertubuläres Gitterwerk. Reichlich versorgt sind vor allem die juxta-glomerulären Apparate und die Glomerula. Die Nerven scheinen vorwiegend die Blutgefäße motorisch zu beeinflussen. Eine denervierte Niere ist auch im hochgradigen Schock ausreichend durchblutet.

In den Epithelzellen des tubulären Kanal-Systems spielen sich komplizierte aktive Resorptions- und Sekretionsvorgänge ab. Die Gesamtoberfläche aller Tubuli zum Lumen hin beträgt $50 - 70 \text{ m}^2$ (559).

Nach den heutigen Kenntnissen wird die endgültige Zusammen -

setzung des Endharns durch passive Rückdiffusion (276, 277), aktive selektive Rückresorption (89) und aktive Sekretion (51, 175, 293) im Tubulus bestimmt (291, 399).

Einzelheiten der Harnveränderungen in den verschiedenen Tubulusabschnitten konnten erst durch die Entwicklung der Mikropunktions-Methode genauer bestimmt werden, mit der physikalische und chemische Zustandsgrößen an allen Punkten des Tubulus meßbar sind (399). Die Einführung des Clearance-Begriffs (510) ist vor allem von großer praktischer Bedeutung. Oberhalb einer Harnmenge von $1,5 \text{ cm}^3/\text{min}$ kann für einen harnpflichtigen Stoff aus der Plasmakonzentration (P), der Harnmenge pro Zeiteinheit (V) und der Harnkonzentration (U) die Nierenleistung (C) abgeleitet werden, die unter physiologischen Bedingungen eine feststehende Größe ist. Es kann in der intakten Niere bei bestimmter Plasmakonzentration und bestimmtem Harnfluß eine bestimmte Harnkonzentration des Stoffes erwartet werden. Dieser Wert muß allerdings zur Körperoberfläche und zum Alter in Beziehung gesetzt werden. Die Formel lautet: $C = U \times V : P$. Die Konzentrationen werden in mg%, der Harnfluß in cm^3/min gemessen. Bei Stoffen, deren Ausscheidungsmodus bekannt ist, können bestimmte Partialfunktionen geprüft werden. Mit Inulin, das lediglich filtriert und nicht tubulär sezerniert oder rückresorbiert wird, kann die Menge des Glomerulumfiltrats bestimmt werden. Mit Para-Amino-Hippursäure, die voll aus dem Blut eliminiert wird, kann die Nierendurchblutung gemessen werden, wenn der Wert entsprechend der tatsächlichen Durchblutung des funktionellen Parenchyms korrigiert wird.

Quantitativ steht die Eliminierung des Wassers aus dem Harn, die eng mit der Natriumresorption zusammenhängt, an erster Stelle. Von den 180 l, die täglich als Primärharn aus dem Blut abfiltriert werden können (179), erscheinen normalerweise in den abführenden Harnwegen höchstens 2 l als sogenannter Endharn (156). Dieser Endharn unterscheidet sich in seiner Zusammensetzung, entsprechend dem Homöostase-Bedürfnis des Körpers erheblich vom Primärharn.

Morphologisch unterscheidet man im Tubulus-System den proxi -

malen Tubulusabschnitt, den dünnen Abschnitt der Henle'schen Schleife, den dicken Abschnitt der Henle'schen Schleife, den distalen Tubulusabschnitt, das Verbindungsstück und das Sammelrohr.

Der aktive Stoffwechsel findet, wie bereits an dem differenzierteren Aufbau der Zellen erkennbar ist, vorwiegend im proximalen und distalen Tubulusteil statt. Sie liegen beide im Rindenbereich der Niere und der Intermediärharn ist in ihnen plasmamaisoton.

c) Die Struktur und die physiologischen Aufgaben der einzelnen Funktionsteile der Niere.

1) Der juxtaglomeruläre Apparat.

Dieser nur aus wenigen Zellen bestehende Bezirk im Bereich des Gefäßpols des Nierenkörperchens enthält mit großer Wahrscheinlichkeit schon mehrere Regulationsmechanismen (143, 144, 145, 146, 147, 148). Histologisch besteht er aus dem sogenannten Polkissen (330 411, 543), der Goormaghtigh'schen Zellgruppe (143, 146), den Becherzellen (349) und der Macula densa (143, 543 a).

Das Polkissen besteht aus epitheloiden Zellen, die das Vas afferens vor seinem Eintritt in das Nierenkörperchen in der Media umhüllen (143). Diese Zellen sind voluminöser als die normalen Kapillarepithelzellen, enthalten einen großen chromatinarmen Kern (46), fuchsinophile, elektronenoptisch kompakte Granula (172), ein kräftig entwickeltes Reticulum (398) mit zahlreichen Ribosomen (493), glatte Muskelfibrillen, die an den Basalmembranstrukturen inserieren (46) und einzelne Vakuolen mit dunklen Einschlüssen (68, 100, 146).

Die Goormaghtigh'schen Zellen liegen in dem Winkel zwischen dem Vas afferens und dem Nierenkörperchen. Sie sind klein und protoplasmaarm. Sie werden ebenso wie die epitheloiden Zellen als modifizierte glatte Muskelzellen angesehen. Von einem basalmembranartigen Geflecht umschlossen, haben sie engen Kontakt mit der subepithelialen Basalmembran der Macula densa und strahlen andererseits in das Nierenkörperchen ein (46).

Die Becherzellen sind Zellgruppen in Bläschenform, die in engem Zusammenhang mit dem Vas afferens und Vas efferens am Gefäßpol stehen (22). Sie sind heller als ihre Umgebung und kubisch, man betrachtet sie als Abkömmlinge des distalen Tubulusabschnittes. (115, 116, 117).

Die Macula densa liegt den oben beschriebenen Zellgruppen unmittelbar an (561) und ist ein Teil der Wand des distalen Tubulus, der hier den Gefäßpol des Nierenkörperchens eng umschließt. Dem Vas efferens ist die Macula densa unmittelbar benachbart (78, 112, 256). Von normalen distalen Tubuluszellen unterscheiden sich ihre Zellen durch ihre hohe und schmale Form (561), ihre Armut an Mitochondrien (488), ihre weniger stark ausgebildeten basalen Cytoplasmaeinfaltungen und ihre nach innen gebuckelte subepitheliale Basalmembran (488).

Die funktionelle Bedeutung der einzelnen Zellgruppen ist heute noch nicht endgültig aufgeklärt. Auffallend ist einmal die gute nervale Versorgung dieser Zellen (46) und zum anderen die Tatsache, daß sie im Aufbau und in ihren Reaktionen zum Teil sekretorischen Zellen ähneln (14, 15, 43, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 99, 173, 173 a, 173 b, 173 c, 174, 371). Es kann als weitgehend sicher angenommen werden, daß im juxtaglomerulären Apparat (jgA) das Renin gebildet wird (171). Ferner wird diskutiert, ob man hier nicht auch die Bildungsstätte des Erythropoietins annehmen muß. Es wurde sogar aufgrund einiger Indizien vermutet, daß Renin und Erythropoietin identisch sind (386). Die epitheloiden Zellen werden als Volumenrezeptoren angesehen (178). Bei Hypovolämie soll es über das Renin-Angiotensin-aldosteron-System zu vermehrter Natrium- und damit Wasser-Rückresorption kommen und dadurch das Blutvolumen wieder normalisiert werden (242).

Unter bestimmten Bedingungen scheint die Möglichkeit zu bestehen, daß sich Goormaghtigh'sche Zellen in epitheloide Zellen und epitheloide Zellen sich in glatte Muskelzellen umwandeln (46, 241, 256). Neben sekretorischen muß man deshalb auch lokale, mechanische Aufgaben für den juxtaglomerulären Apparat in Betracht ziehen.

Alle Anzeichen deuten daraufhin, daß die Funktionen dieser Zellen abhängig vom intrarenalen Blutdruck sind. Je nach Stärke des Reizes ist die Zahl der reagierenden Funktionseinheiten mehr oder weniger groß. Die reaktiv veränderten juxtaglomerulären Apparate sind dabei diffus über die ganze Niere verteilt. Man kann sie daher neben unveränderten juxtaglomerulären Apparaten finden (47, 90, 98, 120, 215).

Andererseits beeinflussen die Funktionen des juxtaglomerulären Apparates auch wieder den Blutdruck, zumindest intrarenal. Nach vorherrschender Auffassung stellt die Macula densa ein Rezeptor-Organ dar, das innertubuläre Zustandsgrößen, physikalische (Druck ?) oder chemische (Natrium-Konzentration ?), dem juxtaglomerulären Apparat vermittelt (372), damit dieser über eine intrarenale Kreislaufregulation eine optimale Funktion des Tubulus ermöglicht. Ein enger funktioneller Zusammenhang zwischen der Macula densa und den übrigen Zellgruppen am Gefäßpol des Nierenkörperchens ist nicht nur morphologisch (46), sondern auch histiochemisch nachweisbar (120, 201, 202). Von großer Bedeutung, vor allem für die Pathophysiologie sind neuere Untersuchungsergebnisse, nach denen die Natrium-Ionen-Konzentration in der Macula densa und die Vasokonstriktion des Vas afferens in enger Korrelation stehen. Diese wird als Natrium konservierender Regulationsmechanismus aufgefaßt. Wegen ihrer Bedeutung für die Wasserrückdiffusion ist die Natrium-Ionen-Konzentration in der Macula densa dann auch eine entscheidende Regelgröße für die endgültige Harnmenge, die ausgeschieden wird (492).

2) Das Nierenkörperchen

In diesem Organ wird aus dem Blut der sogenannte Primärharn abfiltriert (420). Die äußere Begrenzung ist die Bowman'sche Kapsel. Sie hat eine Kugelform und besteht lediglich aus einem flachen parietalen Epithel und der Basalmembran, der außen ein Retikulinfilz anliegt (319). Sie hat keine differenzierten funktionellen Aufgaben, sie stellt nur den "Auffangbehälter " für den Primärharn dar. Am Harnpol geht die Bowman'sche Kapsel unmittelbar in das kubische Epithel des proximalen Tubulus über. Ihm gegenüber liegt der Gefäßpol. Hier treten das Vas

afferens und das Vas efferens durch die Kapsel. Zwischen diesen beiden Gefäßen ist innerhalb der Kapsel ein Kapillarknäuel ausgebildet, das den wesentlichen Teil des sogenannten Glomerulum ausmacht und die Kapsel fast völlig ausfüllt. Das Glomerulum enthält durchschnittlich zehn Kapillarschlingen (557) zwischen denen zahlreiche Kurzschlüsse bestehen (49, 83, 106, 107, 167, 168, 169, 281, 308). Man hat für die Glomerulum-Kapillaren beider Nieren insgesamt eine Länge von 25 km (417) und eine Filterfläche bis zu zwei Quadratmetern errechnet (557). Das Hauptelement der Kapillarschlingen ist die Basalmembran (123, 225, 511). Elektronenoptisch lassen sich bei ihr drei Schichten unterscheiden, in der Mitte die dichte Lamina densa und zwei Laminæ raræ, eine innere subendotheliale und eine äußere subepitheliale (110, 255, 317). Man hält diese Schichten für das Produkt zweier miteinander verschmolzener Membrane, die durch das Kapillarendothel und das Kapselepithel gebildet werden (45, 82, 105, 214, 246, 247, 294, 374, 512, 543, 561). Die subendotheliale Membranschicht soll sich auf das Vas afferens, die epitheliale Schicht auf die Bowman'sche Kapsel fortsetzen (45, 107, 320).

Die Basalmembran umschließt nicht nur die Kapillaren, sondern auch das Mesangium (siehe unten). Im Kapillarbereich ist sie ohne Poren, während sie über dem Mesangium häufig aufgesplittert ist (169, 305, 319). Histiochemisch besteht sie aus Proteinfibrillen einer gerichteten Lipoidmembran (401, 402) und eingelagerten Mucopolysacchariden (10).

Das Kapillarendothel bedeckt die Basalmembran nur unvollkommen, so daß ein siebartiges Bild mit Poren bis zu 1 000 Å zu finden ist (18, 110, 255, 395, 511). An den Poren wird die Basalmembran innen durch eine zusätzliche Lamelle bedeckt (398).

Das Deckepithel, auch viscerales Blatt der Bowman'schen Kapsel genannt, ist viermal zellärmer als das Endothel (123). Es besteht aus einer Plasmamembran (siehe Basalmembran) und besitzt eigentümliche tintenfischartig ausgebreitete Tentakeln (16, 111, 167, 319, 331, 543) von denen feinste Dentikel ausgehen, die sich gegenseitig interdigitieren (345). Dadurch

entsteht an der Oberfläche der Kapillaren ein feinstes Spaltwerk, dessen Spaltweite von der Kapillarfüllung abhängt, was für die Filtrationsleistung von Bedeutung ist. Es besitzt vermutlich resorptive und sekretorische Fähigkeiten. Sein endoplasmatisches Retikulum ist ausgesprochen kräftig ausgebildet (497). Bei vielen Krankheitsbildern mit Albuminurie konnten in ihm eiweißhaltige Granula und Tropfen nachgewiesen werden (542).

Das Mesangium besteht aus endothelähnlichen Zellen, die zwischen den Kapillarschlingen liegen. Während ihre Existenz heute als nachgewiesen gilt, ist ihr Ursprung und ihre physiologische und pathophysiologische Bedeutung noch nicht eindeutig aufgeklärt (558).

Unter physiologischen Bedingungen können die Nieren aus den Glomerula in 24 Stunden bis zu 180 l Primärharn (89, 179) aus dem Blut filtern, das ist etwa $\frac{1}{5}$ der gesamten Plasmamenge, die die Nieren in dieser Zeit durchströmt (532). Dies ist im wesentlichen ein passiver Vorgang und wird durch ein Druckgefälle zwischen den Kapillaren und dem Bowman'schen Raum ermöglicht (343). Unter normalen Bedingungen ergibt sich aus der Differenz zwischen dem Blutdruck in den Glomerulumschlingen von 60 - 80 mmHg und dem entgegenwirkenden onkotischen Blutdruck von 32 mmHg zuzüglich des durch die Bowman'sche Kapsel ausgeübten, vom intrarenalen Gewebstonus abhängigen Drucks von 15 - 25 mmHg ein effektiver Filtrationsdruck von 15 - 35 mmHg (4, 390). Diese Druckverhältnisse werden durch mehrere feinste Regelmechanismen konstant gehalten. Der kapillare Blutdruck im Glomerulum ist etwa doppelt so hoch, wie in den übrigen Körperkapillaren (565). Dafür ist wohl in erster Linie der juxtaglomeruläre Apparat durch seine Einwirkung auf das Vas afferens und efferens am Gefäßpol verantwortlich. Erst wenn der periphere arterielle Blutdruck im Körper auf Werte absinkt, die dem glomerulären Kapillarblutdruck entsprechen, wird der Filtrationsdruck und damit die Filtratmenge eingeschränkt oder völlig reduziert (427, 462). Bei einer nicht vorgeschädigten Niere und bei nicht vorgeschädigten übergeordneten - z.B. hormonellen - Regulationsmechanismen ist dies der kritische Wert

für die renale Funktionsfähigkeit.

Der Primärharn entspricht in seiner Zusammensetzung weitgehend dem Blutplasma. Ein wesentlicher Unterschied ergibt sich nur aus der Begrenzung der Filterpermeabilität für Eiweißkörper bis zu einem Molekulargewicht von 70 000. Physiologische Eiweißkörper können nur in sehr geringen Mengen im Primärharn nachgewiesen werden und erscheinen nicht im Endharn (2, 454). Freies Hämoglobin mit einem Molekulargewicht von 68 000 ist harnfähig. Die Nierenschwelle liegt bei 12 g im Blut (186). In normalen Konzentrationen wird es im Blut sofort an Haptoglobulin gebunden, stellt dann einen hochmolekularen Eiweißkörper dar und ist nicht mehr filtrierbar. Geringe Unterschiede in der Elektrolytzusammensetzung zwischen Plasma und Primärharn ergeben sich für stark dissoziierte Elektrolyte aus dem Donnan-Gleichgewicht und für schwach dissoziierte aus ihrer Bindung an Eiweiß (180).

3) Der proximale Tubulusabschnitt

Das Epithel dieses Tubulusabschnitts ist der empfindlichste Indikator für pathologische Nierenprozesse (559). Zum Tubuluslumen hin besitzt es einen sogenannten Bürstensaum. Pro μ^2 finden sich 100 - 200 Bürstenhaare oder Mikrovilli, die die Kontaktfläche zum Lumen außerordentlich vergrößern (53, 354, 395, 419, 489, 490). Sie bestehen histochemisch aus zur Längsachse radiär angeordneten Lipoproteinmolekülen mit Mucosacchariden (401, 402). Sie enthalten reichlich alkalische Phosphatase, die eine besondere Bedeutung für die Glukoseresorption hat (417). Zwischen den Mikrovilli werden oft wasserklare bis kerngroße Blasen gefunden. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um Produkte eines Sekretionsvorganges. Die Membran dieser Blasen werden aus zellulär sezernierten Mucopolysacchariden gebildet (17, 234, 318, 335, 550). Von der Basis des Bürstensaums ausgehend, sieht man im Protoplasma der Zelle sogenannte pinocytotische Vesikel, in denen semikolloidale Farbstoffe enthalten sind und die für den Transport von Substanzen durch das Protoplasma, die Cytopempsis, eine wichtige Rolle spielen (346, 394, 395, 458, 489, 490). Von der Basalmembran, die vermutlich von den Epithelzellen und dem interstitiellen Bindegewebe gemeinsam gebil-

det wird, reichen Lamellen, das sogenannte Basal-Labyrinth, in das Protoplasma hinein. In ihnen sind die Mitochondrien in Stäbchenstruktur radiär angeordnet. Diese basalen extrazellulären Räume scheinen vor allem für den Flüssigkeitstransport wichtig zu sein (560). Bei einer durch Glukosezufuhr verursachten Polyurie vergrößern sie sich beträchtlich. Die Mitochondrien werden als Träger der Enzyme angesehen. Sie enthalten zahlreiche feine Granula und Querlamellen, die von der Innenschicht ihrer Oberflächenmembran ausgehen (18, 275, 395, 396). Diese Oberflächenmembran soll durch Wasseraufnahme partiell von den Mitochondrien abhebbar sein. Der runde Zellkern ist relativ groß. Wird die Zelle funktionell belastet, so kann er sich deutlich vergrößern. Die Zelle enthält außerdem große Vakuolen, einzelne elektronendichte Granula und Lysosomen (328), die vermutlich für die resorptive und sekretorische Aktivität der Zelle Bedeutung haben.

Diese Zellen sind die differenziertesten des ganzen Tubulussystems. Daher findet im proximalen Abschnitt auch der intensivste Stoffwechsel statt. Am Ende dieses Abschnitts sind in der Regel bereits die gesamte Glukose - die tubuläre Resorptionskapazität liegt bei T_m 350 mg/min (237) - alle Kalium- und Phosphat-Ionen (24, 40, 499), fast die gesamten Aminosäuren (180, 567), 90 % der Harnsäure, 80 % der Natrium-, Chlor- und Bicarbonat-Ionen und bis zu 60 % des Harnstoffs (567) aus dem Harn eliminiert. Dadurch entsteht ein osmotischer Gradient, der gleichzeitig über 80 % des Wassers in die Tubuluszellen diffundieren läßt, so daß schließlich nur noch etwa 15 % des ursprünglichen Harnvolumens im Lumen verbleibt (204, 425, 566). Andererseits können jetzt im Harn Substanzen gefunden werden, die im Primärharn nicht enthalten sind. Es handelt sich dabei um körperfremde Stoffe, wie Penicillin, Streptomycin, Sulfonamide, Diodrast, Phenolphthalein, Para-amino-hippursäure, Phenolrot und exogenes Kreatinin. Diese müssen also von den Tubuluszellen in den Harn sezerniert worden sein (181, 403, 422).

Energetisch-quantitativ ist die Resorption der Natrium-Kationen die größte Stoffwechselleistung der Zellen. Die Menge des re-

sorbierbaren Natrium verhält sich beispielsweise zur Menge der resorbierbaren Glukose wie 150 / 2 (236). Die zugeordneten Anionen wie Chlor und Bicarbonat werden wahrscheinlich passiv mitgezogen. Den Elektrolyten folgt dann die entsprechende Menge Wasser (182, 187).

Die Glukose wird wahrscheinlich bei der Resorption in der Zellmembran zunächst in Glukose-6-Phosphat umgewandelt und in der Zelle durch alkalische Phosphatase wieder aufgespalten (180, 353).

Der Clearance-Begriff ist für das Verständnis der Stoffwechselvorgänge wichtig, weil er herausstellt, daß die Stoffwechselkapazität der Tubuluszellen für die einzelnen Stoffe begrenzt ist und Resorption und auch Diffusion sowohl von der Menge als auch von der Durchflußgeschwindigkeit des Harns abhängig ist. Pro Zeiteinheit kann also nur eine bestimmte Höchstmenge eines Stoffes aus dem Harn eliminiert werden (430). Wichtig ist auch, daß verwandte Stoffe, wie z.B. die basischen Aminosäuren, die anscheinend nur über einen Transportmechanismus verfügen, sich bei der Resorption gegenseitig hemmen können. Besondere Transportmechanismen scheinen außerdem die Monoamino-Monocarbonsäuren und das Glykokoll zu besitzen. Diese Mechanismen sollen zudem noch stereospezifisch sein, d.h. optisch linksdrehende und rechtsdrehende Isomere haben verschiedene Transportmechanismen (421). Der proximale Tubulus scheint auch in der Lage zu sein, Proteine zu resorbieren. Das Eiweiß wird bei größerem Angebot zunächst in Tropfenform in die Zelle aufgenommen und dort weiter aufgespaltet (423). Pro Tag sollen etwa 9 g Protein den Glomerulumfilter passieren, die aber nicht im Endharn erscheinen (Athrocytose) (1, 370).

4) Der distale Tubulusabschnitt

Dieser Teil des Tubulus, der ebenfalls in der Nierenrinde verläuft, hat ein kubisches Epithel ohne Bürstensaum. Es enthält verhältnismäßig viele Mitochondrien. Die Anfärbbbarkeit dieser Zellen unterscheidet sich deutlich von den proximalen Tubuluszellen (218).

Ihre physiologische Aufgabe scheint vor allem die Regulierung des Säure-Basen-Gleichgewichts zu sein (239, 363, 502). Außerdem sezernieren sie wahrscheinlich selektiv nach dem Bedürfnis der Bluthomöostase Stoffe, die im proximalen Tubulus resorbiert worden sind, wie Kalium, das proximal vollständig resorbiert wird (24, 40) und wahrscheinlich auch Harnstoff (199, 568). Die endgültige Elektrolytzusammensetzung des Harns wird hier und zum Teil noch in den Sammelröhren bestimmt.

Durch den normalen Körperstoffwechsel werden täglich etwa 40 - 60 m val/l saure Valenzen an das Blut abgegeben (183). Das Puffersystem des Blutes kann diese Übersäuerung des Blutes zum Teil neutralisieren. Trotz Ergänzung des Puffersystems durch die Nahrung übersteigt die Säurebildung aber dessen Kapazität. Die Konservierung des Puffersystems - das außer dem Hämoglobin vorwiegend aus Bicarbonat besteht - und die Ausscheidung der überschüssigen sauren Valenzen ist Aufgabe der Niere. Im distalen Tubulus können alkalische gegen saure Ionen ausgetauscht werden. Es handelt sich dabei um einen biochemischen Prozess, der durch Enzyme katalysiert und hormonell und humoral gesteuert wird. Das wichtigste mitwirkende Ferment ist die Carboanhydrase. Es ermöglicht je nach Angebot von CO_2 aus dem Blut zusammen mit Wasser die Bildung von Kohlensäure in der Tubuluszelle. Gesteuert durch das Hormon Aldosteron aus der Nebennierenrinde wird bei der dissoziierten Kohlensäure $\text{H}^+ - \text{HCO}_3^-$ das H^+ -Ion gegen ein Natrium-Ion ausgetauscht. Während NaHCO_3 in das Blut transportiert wird und die Alkalireserve auffüllt, wandert das H^+ -Ion in das Tubuluslumen, wo es gegenüber den dort vorliegenden Anionen das Natrium-Kation vertritt. Dadurch kann Harn mit einem pH von 4,5 - 8,0 gebildet werden (567). Dieser Reaktionsmechanismus ist auch für die endgültige Ausscheidung der Kalium-Ionen verantwortlich. Bei hohem Kalium-Angebot aus dem Blut verdrängt dieses Kation den Wasserstoff in der Reaktion und wandert stattdessen in das Tubuluslumen (199, 568). Da die H^+ und K^+ hier konkurrieren, ist es verständlich, daß z.B. bei Erbrechen und Diarrhoen und der daraus folgenden Hypokaliämie trotz alkalischer Stoffwechsellage im Blut eine sogenannte paradoxe Azidurie auftritt. Wird andererseits durch Carboan-

hydrasehemmer, wie z.B. Diamox, die H^+ -Bildung in den Tubuluszellen verhindert, so kommt es trotz azidotischer Stoffwechsellage zur Ausscheidung eines kaliumreichen, alkalischen Harns (205, 353).

Da bei der oben beschriebenen Reaktion der Wasserstoff im Harn in dissoziierter Form vorliegt, ist bald eine H^+ -Konzentration erreicht, die eine weitere Abgabe von Wasserstoff-Ionen ins Tubuluslumen hemmt. Dieses System allein kann eine stark azidotische Stoffwechsellage nicht ausgleichen. Aus diesem Grunde ist ein weiteres Stoffwechsel-System notwendig, das die H -Ionen zum großen Teil neutralisiert. Die distalen Tubuluszellen können unter Mitwirkung der Glutaminase aus Glutamin Ammoniak bilden. Die Sekretion von Ammoniak (NH_3) ins Tubuluslumen ermöglicht durch Bildung von Ammonium-Ionen (NH_4^+) die Neutralisation eines wesentlichen Teils der Wasserstoff-Kationen und gewährleistet so einen weiteren Wasserstoff-Natrium-Austausch zwischen Tubuluszelle und Harn. Außerdem wird in diesem Abschnitt abhängig vom pH des Harns Calcium bis zu 99 % resorbiert (567) und Phosphat sezerniert (257). Gesteuert werden diese Vorgänge durch das Parathormon bzw. durch Vitamin D (59, 174, 426). Das anorganische Phosphat spielt auch bei dem Kationen-Austausch eine Rolle und bildet im Harn monobasisches Natriumphosphat (174).

5) Die Henle'sche Schleife und das Sammelrohr

Während der proximale und distale Tubulusabschnitt in der Nierenrinde verlaufen, liegen die Henle'sche Schleife und das Sammelrohr im Nierenmark. In dieser Zone findet die entscheidende Regulation des Wasserhaushalts statt. Den absteigenden und aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife und das Sammelrohr zusammen mit dem Interstitium muß man deshalb als Funktionseinheit auffassen.

Im proximalen Tubulus diffundiert der größte Teil des Wasser - 80 % und mehr (467) entsprechend der Menge der resorbierten Elektrolytmenge - passiv, isoosmotisch und "obligatorisch" aus dem Lumen in die Zellen. Darüberhinaus hat man einen "fakultativen" aktiven Rückresorptionsmechanismus, entgegen einem osmotischen Gradienten im distalen Teil und im Sammelrohr angenom-

men (467, 513). Nachdem aber Untersuchungen ergeben hatten, daß für eine aktive Wasserrückresorption ungefähr tausend Mal mehr Energie benötigt wird, als die Tubuluszellen aufbringen können (48), mußte man diese Vorstellung aufgeben. Stattdessen ist man heute überwiegend der Auffassung, daß die endgültige Konzentration des Harns auf eine Weise zustande kommt, wie man sie in der Technik schon lange in dem Haarnadelgegenstromsystem kennt (24,25, 245, 500, 501, 503, 504, 539, 541). Durch verfeinerte Untersuchungsmethoden, vor allem durch die Mikropunktionstechnik und die Ultramikroskopie (251, 490), hat man gefunden, daß die Bedingungen zum Funktionieren dieses Prinzips in der Niere gegeben sind. Wenn auch heute noch zahlreiche Einzelheiten dieses Funktionsmechanismus in der Niere nicht völlig geklärt sind, so ist man doch weitgehend sicher, daß die Konzentration des Endharns im Sammelrohr im wesentlichen nach diesem Prinzip zustande kommt.

Der Grundvorgang ist folgender: Die beiden Schenkel eines U-förmigen Rohres sind nur durch eine semipermeable Membran voneinander getrennt. Dieses Rohr wird von einer Elektrolytlösung durchströmt. Die Membran ist vom abführenden Schenkel her für Elektrolyte durchlässig. In jeder Ebene dieses Strömungssystems bewegt sich eine gleichgroße Ionenmenge - beispielsweise auf Grund des Strömungsdrucks - vom abführenden in den zuführenden Schenkel.

Aus der Vielzahl kleinster Einzelkonzentrationseffekte entlang der ganzen Membran im zuführenden Schenkel ergibt sich ein hoher Gesamtkonzentrationseffekt der Ionen am Scheitel des U-Rohrs. Im abführenden Schenkel nimmt die Ionen-Konzentration durch Diffusion in den zuführenden Schenkel gleichmäßig ab. An ihren Enden ist die Konzentration in beiden Schenkeln gleich. Das Besondere ist der hohe Gesamtkonzentrationseffekt am Scheitel, ohne daß an irgend einer Stelle dieses Systems ein steiler Konzentrationsgradient besteht. Es ist also keine energieverbrauchende Stoffwechselaktivität erforderlich, der Effekt wird lediglich durch bestimmte physikalische Bedingungen erreicht.

Dem abführenden Schenkel wird nun ein Rohr parallel angelegt, das von diesem durch eine nur für Wasser durchlässige Membran

getrennt ist. Dieses Rohr ist gegenläufig von einer Elektrolytlösung gleicher Ausgangskonzentration wie in dem U-Rohr durchströmt. Entsprechend der zunehmenden Ionen-Konzentration im Nachbarrohr wird aus dem Gegenstrom Wasser in den abführenden Schenkel des U-Rohrs hinein diffundiert. Am Ende des abführenden Schenkels wird die Ionen-Konzentration jetzt geringer sein als am Ende des zuführenden Schenkels. In dem Gegenstromrohr wird aber in der gleichen Ebene mit dem U-Rohr-Scheitel annähernd dessen hohe Ionen-Konzentration vorliegen.

In der Niere entspricht dem U-Rohr die Henle'sche Schleife und dem Gegenstrom-Rohr das Sammelrohr. Im Nierenmark verlaufen sie parallel und eng benachbart. Durch die Mikropunktionsmethode konnte bewiesen werden, daß sich im Tubulus ähnliche Konzentrationsänderungen abspielen, wie im Modell. Der Harn ist am Beginn der Henle'schen Schleife isoton, am Scheitel hyperton und am Ende hypoton. Die Konzentration am Ende des Sammelrohrs müßte nach dem Modell der Konzentration am Scheitel der Henle'schen Schleife gleichen. Während im Modell die Konzentrationen automatisch voneinander abhängen, greift in der Niere ein dem Homöostase-Bedürfnis des Körpers entsprechender Regelmechanismus ein. Die Wasserpermeabilität des Sammelrohrs ist veränderbar.

Das im Hypophysen-Hinterlappen entstehende antidiuretische Hormon (ADH) scheint die entscheidende Regelgröße zu sein. Bei Wasserverlust etwa durch Erbrechen und Diarrhoen oder bei vermindertem Wasserangebot durch Dursten wird das antidiuretische Hormon vermehrt ins Blut ausgeschüttet und bewirkt in der Niere durch Erhöhung der Permeabilität im Sammelrohr eine verstärkte Wasserrückdiffusion ins Interstitium und dadurch auch eine höhere Konzentration des Endharns. Möglicherweise spielt auch der dicke Teil der Henle'schen Schleife dabei eine aktive Rolle (409). Aber selbst unphysiologisch hohe Dosen des antidiuretischen Hormons können keine Maximalkonzentration des Endharns bewirken (459). Es scheint, daß als zusätzlicher Faktor das Gefäßsystem des Nierenmarks eine Rolle spielt, denn zwischen den intertubulären Kapillaren und dem Tubulus besteht ein onkotischer Gradient (409, 515). Im Gegensatz zur Nierenrinde,

die durch Autoregulation im juxtaglomerulären Apparat ihre Durchblutung weitgehend konstant erhält, wird das Nierenmark druckpassiv parallel zum Gesamtblutdruck durchblutet (113). Eine verminderte Markdurchblutung scheint für die Erreichung einer Höchstkonzentration des Harns eine wichtige Voraussetzung darzustellen (504, 515). Bei Überwässerung des Körpers wird weniger oder gar kein antidiuretisches Hormon ausgeschüttet und das Nierenmark vermehrt durchblutet (64). Die Nieren scheiden dann eine größere Menge verdünnten Harns aus. Ob das antidiuretische Hormon durch Stimulierung der Hyaluronidase wirkt, ist noch umstritten (134, 251).

Einen weiteren wichtigen Regulationsmechanismus im Wasserhaushalt stellt das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System dar. Aldosteron beeinflusst den Wasserhaushalt über die Regulierung der Natriumresorption (363). Eine Hypovolämie bewirkt eine Verringerung des intrarenalen Blutdrucks, durch Ausschüttung von Renin wird über das Angiotensin der Leber die Ausschüttung von Aldosteron stimuliert. Aldosteron fördert die tubuläre Natriumresorption und damit eine vermehrte Wasserretention bis das Blutvolumen und dadurch der intrarenale Druck wieder normalisiert sind (278).

Ist die Konzentration von osmotisch wirksamen Substanzen im Plasma unphysiologisch erhöht, so kommt es zu einer vermehrten Harnausscheidung mit relativ hoher Konzentration. Durch die Überforderung der Resorptionskapazität des proximalen Tubulus verbleiben ein großer Teil dieser Substanzen und damit auch vermehrt Wasser im Intermediärharn. Die nachfolgenden Tubulusabschnitte werden von einer so großen Harnmenge durchströmt, daß sie keine wesentliche Änderung der Konzentration mehr erreichen können. Diese osmotische Diurese ist bereits ein pathologischer Vorgang, die Niere ist nicht mehr in der Lage, ihre Regulationsaufgaben hinreichend zu koordinieren. Während die erhöhte Ausscheidung der osmotisch wirksamen Substanzen im Sinne der Homöostase günstig ist, wird die Resorptionskapazität der Tubuluszellen für Wasser und die übrigen Substanzen durch die erhöhte Durchflußgeschwindigkeit überfordert. Ein geläufiges Beispiel dafür ist die Polyurie bei Zuckerkranken. Verstärktes Durstge-

fühl führt jedoch in der Regel zu vermehrter oraler Wasseraufnahme und gleicht so den Wasserverlust wieder aus.

2. Die Pathogenese des akuten Nierenversagens bei einer hämolytischen Krise.

a) Die Problematik der allgemeinen Pathogenese des akuten Nierenversagens.

Das akute Nierenversagen ist ein klinischer Begriff, der ein klar definiertes Krankheitsbild bezeichnet (194, 434, 453). Die Pathogenese ist jedoch bis heute insgesamt gesehen noch ein ungelöstes Problem (570). Es gibt zwar zahlreiche Hypothesen und jede stützt sich auf viele Argumente und Untersuchungsergebnisse, keine ist aber überzeugend genug, um eine breitere Anerkennung zu finden (44). Die theoretischen Überlegungen gehen zum großen Teil von der Voraussetzung aus, daß dem einheitlichen Syndrom des akuten Nierenversagens auch ein einheitlicher Entstehungsmechanismus zugrunde liegt (569). Seit einiger Zeit scheint sich aber immer mehr die Auffassung durchzusetzen, daß das akute Nierenversagen in den meisten Fällen durch mehrere in der Niere wirkende Einzelmechanismen verursacht wird, und daß die Kombination und der Wirkungsgrad dieser Einzelmechanismen verschieden sein kann (151, 216, 351, 554).

Die Schwierigkeiten, die einer überzeugenden und im einzelnen beweisbaren Aufklärung der Pathogenese entgegenstehen, kann man im wesentlichen in fünf Punkten zusammenfassen: 1. Das Mißverhältnis zwischen der vielfältigen Ätiologie und der uniformen Wirkung, 2. die zeitliche Differenz zwischen ursächlichem Ereignis und Wirkungseintritt, 3. die fehlende Relation zwischen dem morphologischen Befund einerseits und der Ätiologie und dem Schweregrad des Nierenversagens andererseits, 4. der Unterschied zwischen den tierexperimentellen Untersuchungsergebnissen und den Verhältnissen beim Menschen, 5. die Kontraindikation eingreifender Untersuchungen beim Menschen während der akuten Erkrankung.

Die verschiedenen Ätiologien kann man grob in drei Gruppen zusammenfassen: die postrenalen, die intrarenalen und die prärenalen Ursachen (435). Das Entstehen des akuten Nierenversa-

gens durch postrenale Störungen ist relativ leicht verständlich. Es handelt sich dabei immer um eine Verlegung der abführenden Harnwege, entweder durch Verstopfung, Kompression, Kontraktion oder Wandveränderungen. Bei den intrarenalen Ursachen ist die Pathogenese schon verwickelter. Es gibt kaum eine Ursache, die ausschließlich nur auf die Niere wirkt. Die akuten, diffusen Nierenentzündungen, vor allem die Glomerulonephritis, wird man jedoch in diese Gruppe einordnen. Hier scheinen für die Pathogenese die wenigsten Fragen offen zu stehen. Komplizierter sind bereits die Intoxikationen mit sogenannten Nierengiften, denn die meisten wirken nicht nur selektiv auf die Niere (189, 446). Allergien und allgemeine, oder zunächst andere Organe betreffende Infektionen gehören schon zu den prärenaln Ursachen. Auch in dieser Gruppe gibt es einige primäre Krankheitsbilder, bei denen die Pathogenese des akuten Nierenversagens klar erkennbar ist. Dies sind vor allem Erkrankungen, die zu einer akuten Verlegung der Hauptblutgefäße oder der Hauptlymphgefäße der Nieren führen, sei es durch Embolien, Thrombosen oder Kompression durch ein Aortenaneurysma, Hämatom oder Serom (188).

Alle anderen prärenaln Ursachen und das ist der weitaus größte Teil aller ätiologischen Möglichkeiten haben lediglich gemeinsam, daß sie über das Blut auf die Niere wirken. Dies geschieht durch Änderung der Blutmenge oder der Blutzusammensetzung. Beides kann voneinander abhängig sein. Die Zusammensetzung des Blutes kann durch Störungen der physiologischen Konstanten, durch Auftreten von Endo- und Exotoxinen oder durch unphysiologischen Stoffwechsel verändert sein. Für die Niere ergeben sich im Einzelfall daraus folgende Fragen: entsteht das akute Nierenversagen durch Mangelversorgung, durch Intoxikation, durch beides gleichzeitig oder ergibt sich das eine aus dem anderen?

Neben der Schwierigkeit, das einheitliche Bild des akuten Nierenversagens durch eine Kausalkette mit der vielfältigen Ätiologie in Verbindung zu bringen, zeigt sich schon bei den theoretischen Überlegungen eine weitere Schwierigkeit. Zwischen dem auslösenden Ereignis und dem Beginn des akuten Nierenversa-

gens liegt häufig ein Zeitraum von mehreren Tagen (196, 437). Bei einer hämolytischen Krise zum Beispiel entwickelt sich das Nierenversagen oft zu einem Zeitpunkt, an dem sich die Blutbefunde und das Allgemeinbefinden des Patienten weitgehend oder voll normalisiert haben. Es muß also über die Zeit des primären, auslösenden Ereignisses hinaus im Körper ein klinisch nicht faßbarer pathologischer Zustand bestehen, dessen Eigenschaften bisher noch nicht eindeutig nachgewiesen werden konnten (195, 326). Da in dieser Zeit der körperliche Zustand oft weitgehend konstant bleibt, müßten auch die pathogenetischen Effekte konstant bleiben. Es ist denkbar, daß diese Effekte in der Niere allmählich kumulieren, bis eine Toleranz- oder Kompensationsgrenze überschritten wird.

Ein besonderes Problem für die Aufklärung der Pathogenese stellt die verwirrende Vielfalt der morphologischen Obduktions- und Biopsiebefunde dar. In vielen Fällen können sie Aufschluß über die Ätiologie und oft auch über die letzte Ursache des Nierenversagens geben. Auffallend zahlreich sind jedoch Fälle, in denen schwersten Formen des klinischen Bildes nur äußerst geringfügige morphologische Veränderungen der Niere gegenüberstehen (44, 326). Es besteht keine gesetzmäßige Relation zwischen klinischen und morphologischen Befunden. Einzelne morphologische Merkmale werden zudem noch unterschiedlich beurteilt und zum Teil als postmortale Veränderungen angesehen (44, 563). Durch die Entwicklung verfeinerter Methoden können aber in Zukunft noch aufschlußreiche Ergebnisse erwartet werden.

Auch die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen erlauben keine sicheren Aussagen über die Pathogenese des akuten Nierenversagens beim Menschen. Die Nierenstruktur, die physiologischen Verhältnisse und die Empfindlichkeit der einzelnen Tiergattungen sind untereinander und sicher vom Menschen sehr verschieden (570). So instruktiv diese Ergebnisse auch vielfach sind, so erlauben sie doch nicht ohne weiteres analoge Schlüsse auf die Pathophysiologie des Menschen. Ihr Wert liegt vorwiegend darin, daß sie Anhaltspunkte für die Entstehungsmöglichkeiten und dadurch Richtlinien für weitere Untersuchungen am Menschen geben.

Die entscheidende Schwierigkeit liegt aber in der beschränkten Möglichkeit am Menschen selbst Untersuchungen durchzuführen. Gerade in den Fällen, in denen die morphologischen Befunde die Pathogenese nicht erklären können, ist der Entstehungsmechanismus wahrscheinlich so komplex, daß die gleichzeitige Erfassung sehr vieler pathophysiologischer Einzelvorgänge notwendig ist. Das würde Eingriffe erfordern, die bei dem schweren Krankheitsbild eine nicht verantwortbare Belastung darstellen. Schon die therapeutischen und dringenden diagnostischen Maßnahmen bedeuten eine nicht unerhebliche Belastung, die natürlich bei sorgfältiger Indikationsstellung in Kauf genommen werden muß. Die experimentelle Erzeugung eines akuten Nierenversagens kann wegen der akuten Lebensgefahr und der Wahrscheinlichkeit funktioneller Restschäden nicht in Frage kommen.

b) Die Bedeutung der Kreislaufstörungen bei einer hämolytischen Krise für die Pathogenese des akuten Nierenversagens.

Eine schwere hämolytische Krise führt zu einer hochgradigen Hypoxie. Es werden aber nicht alle angreifbaren Erythrozyten schlagartig zerstört. Die Anämie und damit die Hypoxie nimmt allmählich zu. Bei beginnendem Sauerstoffmangel wird es über lokale Rezeptoren zur Erhaltung der Organfunktionen zunächst zu einer generalisierten Vasodilatation kommen. Da der arterielle Sauerstoffdruck erhalten bleibt und der Gasaustausch mit dem Gewebe daher nicht behindert ist, die geringere Sauerstoffmenge aber nur noch gefäßnahe Bezirke ausreichend versorgen kann, werden zusätzliche Kapillaren geöffnet, um die Diffusionsstrecken zu verkürzen (157).

Nimmt der Sauerstoffmangel weiter zu, so erhöht sich die Permeabilität der Kapillarwände und Blutplasma einschließlich Eiweiß wandert aus dem Gefäßsystem ab (249). Die Erythrozytenstromata und die Blutfarbstoffe, soweit der Haptoglobingehalt des Blutes das ermöglicht, werden durch retikuloendotheliale Zellen ebenfalls aus dem Kreislauf eliminiert (304, 538). Es kann also sowohl eine relative wie absolute Hypovolämie entstehen.

In Reaktion auf diese Vorgänge kommt es über die Chemorezeptoren

ren im Glomus caroticum und den Paraganglien der thorakalen Aorta und über die Volumenrezeptoren im Carotissinus und Aortenbogen in den Vasomotorenzentren der Medulla oblongata und des Hypothalamus zu Gegenregulationen im Sinne einer Kreislaufzentralisation (97, 163, 381). Um die unmittelbar lebensnotwendigen Organe, Gehirn, Herz und Lunge funktionsfähig zu erhalten, erfolgt schließlich eine massive periphere Vasokonstriktion und zentrale Vasodilatation.

Das Gehirn hat einen konstanten Sauerstoffbedarf, der etwa 20 % des Ruheverbrauchs bei 2 % Gewicht des Körpers beträgt (382, 385). Durch vermehrte Kapillarisation kann es ein vermindertes Sauerstoffangebot weitgehend kompensieren (380). Der kritische Wert für seine Funktionsfähigkeit ist ein venöser Sauerstoffdruck von 20 mmHg, der ein Maßstab für die durchschnittliche Gewebsversorgung ist (157). Bei einem Hämoglobingehalt des Blutes von 25 % genügt eine Verdoppelung der Gehirndurchblutung (162). Der kritische venöse Sauerstoffdruck des Herzens liegt bei 10 - 15 mmHg (153). Die Coronardurchblutung kann bis auf das Fünffache der Normaldurchblutung erhöht werden (460). Das Herz kann eine Reduzierung des Hämoglobins auf 20 % vertragen. Dabei ist die Leistungsfähigkeit allerdings deutlich herabgesetzt (154). Ist das Herz der Belastung noch gewachsen, so ist die Atmung normal, da der arterielle Sauerstoff- und CO_2 - Druck im Blut unabhängig vom Grad der Hämolyse konstant bleiben und das Atemzentrum nicht gereizt wird (161). Solange der Sauerstoffmangel nicht so exzessiv ist, daß die Vasomotorenzentren - und damit auch alle übergeordneten Hirnteile, die einen fünfmal höheren Sauerstoffverbrauch haben (384) - nicht mehr voll funktionsfähig sind, wird der klinisch erfassbare Blutdruck keine wesentlich pathologischen Werte zeigen. Wegen der gleichzeitig bestehenden Anämie ist die periphere Vasokonstriktion oft schwer zu erkennen. Eine Cyanose tritt nicht auf, da sie nur durch eine vergrößerte absolute Menge des reduzierten Hämoglobins entstehen kann (160). Die Kreislaufveränderungen bei einer hämolytischen Krise sind also nicht immer leicht erfassbar.

Bei einer schweren Hämolyse wird eine kompensatorische peri-

phere Vasokonstriktion die Nieren, die von 25 - 33 % des gesamten Herzminutenvolumens durchströmt werden, immer mitbetreffen (379, 571). Die im Vergleich zum Nierengewicht außerordentlich starke Durchblutung dient, wie die sehr geringe Sauerstoffausnutzung zeigt, fast ausschließlich der Harnbildung (426). Wird die Blutzufuhr und der Blutdruck in der Niere soweit gesenkt, daß kein Harn mehr produziert werden kann, so soll, nach tierexperimentellen Untersuchungsergebnissen, das Nierengewebe zu seiner Erhaltung mit 10 % der normalen Blutmenge ohne vermehrte Sauerstoffausschöpfung auskommen (237).

Es scheint kaum zweifelhaft, daß die Kreislaufstörungen bei einer hämolytischen Krise für das sofortige Versagen der Nierenfunktionen verantwortlich sind. Die einzige Ursache für die allmähliche Entwicklung eines akuten Nierenversagens nach Überwindung der hämolytischen Krise sind sie aber wohl nicht. Durch zentrale Regulation kann es nicht zur Dauerkonstriktion der Gefäße kommen (244, 469, 495, 517). Sicher sind die Kreislaufstörungen jedoch ein wichtiges Glied in der Kausalkette zwischen Hämolyse und Nierenversagen (391).

c) Die Bedeutung der hämolytischen Hyperhämoglobinämie für die Pathogenese des akuten Nierenversagens.

Bei einer Hämolyse drängt sich die Frage auf, ob nicht die Produkte ihrer unmittelbaren Wirkung, die zerstörten Erythrozyten, die Ursache des akuten Nierenversagens sind. Die auslösenden Noxen einer enzymopenischen Hämolyse sind für den Körper relativ ungiftig und führen in normaler Dosis sicher nicht direkt zum Nierenversagen. Allergische Faktoren können serologisch ausgeschlossen werden.

Die Erythrozytenstromata werden durch die retikuloendothelialen Zellen aus dem Blut eliminiert (378, 538). Da diese Zellen in den Gefäßwänden liegen, werden sie unabhängig vom Grad der Hämolyse ausreichend mit Sauerstoff versorgt und können die Stromata auf physiologischem Wege abbauen. Von dieser Seite kann die Funktion der Niere also nicht gestört werden. Anders liegen die Verhältnisse beim Hämoglobin. Aus der durchschnittlichen Gesamtblutmenge und dem normalen prozentualen Anteil

läßt sich eine Gesamthämoglobinmenge von etwa 800 g errechnen. Das im Blut vorhandene Haptoglobin bindet nur etwa 3,5 g Hämoglobin und kann nicht so schnell neugebildet werden, wie bei einer hämolytischen Krise Hämoglobin freigesetzt wird (304). Es kreist also eine zunehmende Menge freien Hämoglobins im Gefäßsystem. Als einer physiologischen Substanz darf man ihr kaum primär toxische Eigenschaften zuschreiben. Experimentelle Untersuchungen haben ergeben, daß Hämoglobin und verwandte Stoffe, wie z.B. Methämoglobin, allein keine Nierenschädigung hervorrufen (310, 407). Bei noch ausreichender Nierendurchblutung werden sie im Harn ausgeschieden und dort zum Teil, entsprechend der Kapazität der Tubuluszellen, resorbiert und abgebaut. Bei ausreichender Glomerulumfiltration ist Tm_{Hb} etwa 288 mg/min. Enthält das Blutplasma mehr als 12 g freies Hämoglobin, so kommt es zur Hämoglobinurie (187). Resorption und Ausscheidung lassen sich histologisch bzw. klinisch nachweisen. Mit zunehmender Kreislaufzentralisation hört die Harnfiltration allmählich auf. Die noch verbleibende Tubulusaktivität ohne genügenden Harnnachfluß führt zur Konzentration des überschüssigen, nicht resorbierbaren Hämoglobins und zur Bildung von Hämoglobinzyklindern, die im Endharn erscheinen. Bei völligem Sistieren der Glomerulumfiltration werden sie, wenn die Tubuluszellen noch eine Zeit lang funktionsfähig bleiben, in erhöhter Konzentration im Lumen liegen bleiben. Die Entstehung der Hämoglobinzyklinder ist weder Ursache noch Folge eines Nierenschadens, sondern Folge der zunehmenden Kreislaufzentralisation.

Hämoglobin, das jetzt noch freigesetzt wird, verbleibt im Blut. Geringe Mengen werden wahrscheinlich noch durch nachgebildetes Haptoglobin gebunden, in die retikuloendothelialen Zellen aufgenommen und dort zu Bilirubin abgebaut.

Eine starke Drosselung der peripheren Durchblutung kann schwere allgemeine pathologische Veränderungen zur Folge haben, die sich auch auf das freie Hämoglobin auswirken. Jedoch scheint auch chemisch verändertes Hämoglobin, wie z.B. Methämoglobin, keine entscheidende pathogenetische Bedeutung für das akute Nierenversagen zu haben (310, 471, 571 a).

d) Die Bedeutung der bei der Hämolyse entstandenen toxischen Substanzen für die Pathogenese des akuten Nierenversagens.

Auch nach Überwindung einer exzessiven hämolytischen Krise setzt die Diurese häufig zunächst wieder ein. Die Hypoxie, die Kreislaufverhältnisse und die Hämoglobinämie normalisieren sich. Trotzdem entwickelt sich manchmal in Stunden, oft aber in den ersten zwei bis drei Tagen ein voll ausgeprägtes Nierenversagen (238).

Wenn es während der hämolytischen Krise zu einer hochgradigen Drosselung der peripheren Durchblutung gekommen ist, waren die peripheren Organe nicht mehr voll funktionsfähig. In der Peripherie haben sich dann unphysiologische Stoffwechselprodukte angehäuft. Der Bereitschaftsumsatz wurde unterschritten, in einigen Gebieten wahrscheinlich auch der Erhaltungsumsatz. Die Folgen sind dann außerordentlich vielfältig. Eine wichtige Stellung nimmt bei diesen Vorgängen die Leber ein. Durch ihren hohen Anteil von 25 % am Sauerstoffverbrauch im Ruheumsatz (382) - gegenüber 7,3 % der Nieren - ist sie besonders hypoxieempfindlich (159). Ihre zahlreichen Funktionen im gesamten Stoffwechsel, bei der Blutzusammensetzung einschließlich der Gerinnungsfaktoren, bei der Entgiftung toxischer Substanzen einschließlich Endotoxine und Allergene, bei der Regulierung der Hormone, im Wasser-, Mineral- und Säurebasenhaushalt (155, 350), können in der Hypoxie nicht mehr aufrecht erhalten werden. Es sammeln sich in der Leber und der Pfortader bei länger dauernder Hypoxie und Stauung durch Vasokonstriktion möglicherweise eine größere Menge toxisch wirkender Substanzen u.a. auch Endotoxine an. Bei Normalisierung der Kreislaufverhältnisse verteilen sich diese Stoffe im ganzen Organismus. Durch diese Verteilung wird die Konzentration dieser Stoffe so verringert, daß sie in der Regel nicht zu einer schweren Allgemeinintoxikation führen. Da die Nieren auf Grund ihrer geringeren Hypoxieempfindlichkeit sehr viel schneller funktionsfähig sind als die Leber, werden sich in ihnen diese Stoffe bis zur toxischen Dosis zunehmend konzentrieren. Da die Leber "Hunderte von Einzelfunktionen" besitzt (350), die unterschiedlich empfindlich sind, ist auch die Vielfalt morphologischer Veränderungen beim akuten Nierenversagen

verständlich. Sie reichen von Thrombosen über ikterische, Lipoid-, Zucker-, Glomerulo- und Tubulusnephrose, Rinden-, Tubulus- und Papillen-Nekrose bis zur interstitiellen Nephritis (11, 77, 131, 133, 140, 164, 210, 280, 296, 329, 344, 470, 487, 505, 516, 555). Auffallend ist auch die Ähnlichkeit der allgemeinen Symptome der akuten Leberinsuffizienz und des akuten Nierenversagens (80). Es wird auch die Auffassung vertreten, daß der ungenügende Abbau vasopressorischer Stoffe und die verminderte Bildung vasodilatatorischer Stoffe in der insuffizienten Leber eine Ischämie der Niere verursacht (87, 88, 464).

e) Die verschiedenen Theorien der Pathogenese des akuten Nierenversagens bei einer hämolytischen Krise.

Die hämolytische Krise gehört zu der großen Gruppe heterogener primärer Erkrankungen, bei der zur Erklärung der Pathogenese des Nierenversagens zur Zeit noch Theorien zu Hilfe genommen werden müssen. Die zahlreichen heute vertretenen Hypothesen gehen im wesentlichen auf sechs verschiedene Grundanschauungen zurück:

1. Die Rückresorptions-Theorie (102, 399). Sie basiert auf der Annahme, daß die primäre Erkrankung zu einer allgemeinen Schädigung der Tubuluszellen in Form einer erhöhten Permeabilität führt. Trotz guter Filtration und peritubulärer Durchblutung wird kein Endharn mehr ausgeschieden, da der Primärharn total und unselektiv rückresorbiert wird. Neuere Untersuchungsergebnisse machen diese Auffassung jedoch unwahrscheinlich (61, 151).
2. Die Versickerungs-Theorie (93, 101, 338, 552). Sie geht von der Feststellung aus, daß häufig herdförmige Tubulusnekrosen nachweisbar sind. Das Glomerulum-Filtrat soll in diesen Bezirken in das peritubuläre Gewebe versickern und dort in den Gefäßen wieder abtransportiert werden.
3. Die Verstopfungs-Theorie (325, 327, 345, 355, 552). Danach ist das Nierenversagen Folge einer allgemeinen Verstopfung der Tubulus-Lumina durch Zylinder. Eine Erhöhung der Harnviskosität im Anfang und verringerte Filtration begünstigen ihr Entstehen. Sind die einmal im Lumen vorhanden, so kann eine verbesserte Filtration sie nicht mehr auswaschen.

4. Die hämodynamische Theorie (61, 63, 302, 387, 454, 466, 509, 518, 552). Hier stehen vor allem die funktionellen Komponenten im Vordergrund. Durch renale Durchblutungsstörungen kommt es zu einem Vasospasmus in der Niere und Ischämie. Neben dem Sistieren der Filtration wird auch das Nierengewebe durch die Anoxie geschädigt.

5. Die Störung des intratubulären Konzentrationsgefälles (235, 238, 492). Wird der glomeruläre Blutdruck eine Zeit lang soweit gesenkt, daß der Filtrationsdruck aufgehoben, die Markdurchblutung aber erhalten ist, so kommt es zur Isotonie im gesamten Markbereich. In der Macula densa ist die Na^+ -Konzentration dadurch relativ erhöht. Dies führt über den juxtaglomerulären Apparat zu einem Dauerspasmus des Vas afferens.

6. Die Oedem-Theorie (62, 63, 297, 302, 303, 345, 388, 415, 474, 475, 476, 477, 479, 531, 536, 537, 539, 549, 551, 552, 553). Infolge intrarenaler Durchblutungsstörungen oder toxischer Wirkung entsteht eine interstitielle Nephritis. Da die Kapsel der menschlichen Niere sehr fest ist, steigt der Druck an. Durch Kompression der Gefäße sinkt der Blutdruck im Glomerulum soweit, daß der Filtrationsdruck aufgehoben ist. Das Gewebe ist durch Mangel durchblutung und durch die Infiltration nicht mehr ausreichend versorgt (114, 389, 390, 451, 540).

Alle diese Theorien können nicht sämtliche ätiologisch verschiedenen Formen des akuten Nierenversagens alleine erklären (151, 216, 351, 554). Allen gemeinsam ist, daß sie am Anfang eine hämodynamische Störung voraussetzen. Die meisten Theorien halten diese Störung aber nicht für ausreichend um eine Daueranurie hervorzurufen.

Die ersten beiden Theorien erfordern nach der Initialstörung eine gute Nierendurchblutung, da der pathogenetische Mechanismus nur durch eine direkte Sogwirkung des peritubulär strömenden Blutes erklärt werden kann. Es genügt dabei nicht, daß der Weg durch Membran und Plasma oder bei tubulokapillaren Anastomosen nach Tubulorhexis gegen den kapillaren Blutdruck zum Weg des geringsten Widerstands wird. Die Kapazität dieses Mechanismus muß groß genug sein, auch bei Polyurie jede Harnmenge pro Zeit aus dem Tubuluslumen zu eliminieren, sonst könnte eine

künstlich verstärkte Diurese diese Anurie durchbrechen.

Die Verstopfungstheorie, die besonders für die Hämolyse eine Rolle spielt, wird heute von vielen Untersuchern als pathogenetischer Faktor abgelehnt (12, 298, 299, 552). Zwischen der Zahl und Größe der Zylinder und dem Grad der Anurie besteht keine Relation. Eine Ausfüllung aller Tubuli durch Hämoglobinzylinder - wie in der hämolytischen Krise auch bioptisch feststellbar ist - braucht kein akutes Nierenversagen zur Folge zu haben. In Obduktionsbefunden lassen sich trotz Nierenversagens oft keine oder nur eine funktionell nicht ins Gewicht fallende Anzahl von Hämoglobinzylindern erkennen.

Eine rein hämodynamische Pathogenese kann, besonders wenn das Nierenversagen sich erst Tage nach der hämolytischen Krise zeigt, keine ausreichende Erklärung geben. Es ist jedoch kaum zweifelhaft, daß die hämodynamischen Störungen der wichtigste Teilfaktor für die Entstehung des Nierenversagens bei der hämolytischen Krise ist, auch wenn man annimmt, daß die letzte Ursache anderer Natur ist. Sei es eine toxische Wirkung oder ein Nierenödem, immer muß vorher eine erhebliche Kreislaufstörung angenommen werden.

Eine rein funktionelle Störung ohne direkte hypoxische Schädigung des Nierenparenchyms und ohne extreme Drosselung der Durchblutung ist für die oft negativen morphologischen Befunde eine einleuchtende Erklärung. Die Aufhebung der Konzentrationsgefälle im Nierenmark lassen sich jedoch beim Menschen schwer beweisen. Auch eine mehrere Tage andauernde Konstriktion des Vas afferens konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Für das sich allmählich innerhalb von mehreren Tagen entwickelnde Nierenversagen ist ein toxisch bedingtes Nierenödem oder Infiltrat die beste Erklärung. Dieser Befund wird morphologisch auch sehr häufig erhoben, manche Autoren halten ihn jedoch für eine postmortale Erscheinung.

Faßt man alle Gesichtspunkte zusammen, so darf man sagen, daß die wichtigsten Faktoren für das Entstehen eines akuten Nierenversagens bei einer hämolytischen Krise generalisierte hämodynamische und mit großer Wahrscheinlichkeit später auch toxische

Veränderungen sind. Eine rein hämodynamische Wirkung könnte man nur für den Fall eines protrahierten Schocks annehmen.

3. Der klinische Verlauf des akuten Nierenversagens bei einer hämolytischen Krise.

a) Die oligo-anurische Phase.

Die Zeitspanne der Entwicklung, die Intensität und die Dauer des akuten Nierenversagens sind abhängig vom Schweregrad der Hämolyse und den daraus folgenden Reaktionen des Körpers (437). Während sich das Ausmaß der Hämolyse bestimmen läßt, sind die reaktiven Veränderungen im Organismus oft nicht eindeutig zu beurteilen. Außerdem ist auch die körperliche Verfassung vor Beginn der Hämolyse von Bedeutung. Das Alter und bereits bestehende Herz-, Kreislauf- oder Nierenschaden können eine wichtige Rolle spielen (196). Deshalb ist für das Entstehen und den Verlauf des Nierenversagens die Zahl der zerstörten Erythrozyten allein nicht entscheidend.

Das wichtigste Leitsymptom des akuten Nierenversagens ist eine verminderte Harnausscheidung. Eine Ausscheidung von weniger als 500 ml täglich bezeichnet man als Oligurie. Scheiden die Nieren in 24 Stunden weniger als 100 ml aus, so wird das bereits als Anurie aufgefaßt. Das zweite Leitsymptom ist eine Hypo- bzw. Isostenurie. Der Isostenurie entspricht ein spezifisches Harngewicht von 1011. Erst diese beiden Symptome zusammen sind pathognomonisch für das akute Nierenversagen.

Da eine hämolytische Krise grundsätzlich die Gefahr des akuten Nierenversagens in sich birgt, muß in jedem Fall die Harnausscheidung sorgfältig beobachtet werden. Durch eine regelmäßige, in möglichst kurzen Abständen durchgeführte Messung der ausgeschiedenen Urinmenge und des spezifischen Gewichts läßt sich ein beginnendes Nierenversagen schon früh erkennen. Diese Befunde sind die sichersten und gleichzeitig am leichtesten erfassbaren Indizien. Eine verminderte Harnausscheidung kann bis zu einem gewissen Grad ebenso wie eine Vermehrung harnpflichtiger Substanzen im Blut prärenale Ursachen haben und muß noch keinen direkten Nierenschaden bedeuten. Im frühen Stadium des Nierenversagens kann andererseits oft eine Zeitlang noch ein normales spezifisches Gewicht des Harns gefunden werden (438).

Ist aber bei reduziertem Harnvolumen auch die Harnkonzentration vermindert, so liegt mit Sicherheit eine Nierenschädigung vor. Um absolute Gewißheit zu erhalten, muß jedoch außerdem noch eine Verlegung der abführenden Harnwege ausgeschlossen werden.

Die Beachtung dieser beiden Leitsymptome ist deshalb wichtig, weil eine ins Auge fallende typische Störung des Allgemeinbefindens erst zu einem Zeitpunkt auftritt, an dem das Nierenversagen bereits eine akute Lebensgefahr darstellt.

Die übrigen Harnbefunde sind dagegen uncharakteristisch. Proteinurie, gelegentliche Mikrohämaturie, Hämoglobin-, bzw. Methämoglobinurie, auch Hämoglobinzylinder und eine geringe Zellvermehrung sind Symptome der Hämolyse. Eine gewisse pathognomonische Bedeutung hat nur das Auftreten von sogenannten Riesenzylindern (428), das als Zeichen einer tubulären Dilatation gewertet wird.

Ein drittes Leitsymptom für das akute Nierenversagen ist die progrediente Vermehrung der harnpflichtigen Substanzen im Blut. Bei der Hämolyse ist die Retention harnpflichtiger Stoffe besonders schwerwiegend, weil durch vermehrten Eiweißzerfall und durch unphysiologische Stoffwechselprodukte infolge der Hypoxämie bereits vermehrt toxische Substanzen im Blut vorhanden sind. Der Reststickstoff kann außerordentlich schnell ansteigen. In extremen Fällen wurde ein Anstieg bis zu 90 mg% täglich beobachtet (439). Die Harnstofffraktion ist dabei typischerweise größer als die Kreatininfraktion (431). Besonders rasch steigen bei akutem Nierenversagen die aromatischen Substanzen wie Xanthoprotein und Indikan an (438). Im Gegensatz zum chronischen Nierenversagen ist der Foetor uraemicus, der durch bakterielle Zersetzung des Harnstoffs in der Mundschleimhaut und die Entstehung von Ammoniak verursacht ist, trotz hohen Reststickstoffgehalts des Blutes nur wenig ausgeprägt (190, 199).

Eine Anurie allein ist in den ersten 5 - 6 Tagen meist nicht lebensbedrohlich (194). Durch die akute hämolytische Krise und die in ihrem Gefolge auftretenden Kreislaufstörungen muß jedoch schon früher mit gefährlichen Komplikationen gerechnet

werden. Bleiben diese aus oder sind sie nicht so schwerwiegend, entwickelt sich innerhalb von 5 - 6 Tagen allmählich eine Urämie (442).

Die besondere Gefahr beim akuten Nierenversagen liegt in den ausgeprägten Störungen des Mineralhaushalts. Der Zellstoffwechsel, der bei der Hämolyse durch die Hypoxämie bereits gestört ist, wird durch Veränderung der Blut-Konstanten weiter beeinträchtigt. Durch die Anhäufung der überwiegend sauren Stoffwechselprodukte entwickelt sich eine Azidose. Es ist denkbar, daß ein erniedrigter pH-Wert des Blutes die weitere Abgabe der sauren Stoffwechselprodukte ins Blut erschwert und dadurch den gesamten Zellstoffwechsel weitgehend hemmt. Eine Reduzierung des Zellstoffwechsels ist vor allem auch daraus erkennbar, daß der im Blut noch angebotene Sauerstoff kaum mehr ausgenutzt wird (442). Das Venenblut zeigt eine hellrote Farbe. Die Zellen sind dann nicht mehr in der Lage, ihre "Natriumpumpe" funktionsfähig und dadurch den Kalium-Natrium-Gradienten zwischen intra- und extrazellulärem Raum aufrecht zu erhalten. Die Folge ist eine "Transmineralisation". Natrium und Chlor wandern in die Zelle, Kalium, Phosphat und Sulfat dagegen in den extrazellulären Raum und ins Blutplasma. Normalerweise steht der intrazellulären Kaliumkonzentration von 155 mval/l eine extrazelluläre Konzentration von 5,1 mval/l gegenüber. Bereits durch die Hämolyse ist im Blut eine erhebliche Menge Kaliumionen freigesetzt worden. Die durch zusätzliche Kaliumaufnahme aus allen Körperzellen entstehende Hyperkaliämie ist die schwerste und unmittelbar lebensbedrohliche Komplikation des akuten Nierenversagens. Die äußeren Zeichen der Kaliumvergiftung sind Apathie, Schweregefühl in den Gliedern, Hypotonie der Muskulatur, Paraesthesien und Taubheitsgefühl an Fingern, Lippen und Zunge, Reflexabschwächung bzw. -aufhebung und Muskelschwäche bis zur schlaffen Lähmung. Ob der Blutkaliumspiegel allein bereits einen sicheren Schluß auf den Grad der Vergiftung zuläßt oder ob das Verhältnis von intrazellulärem zu extrazellulärem Kalium und das Verhältnis von Kalium zu seinen Antagonisten, wie z.B. Calcium, für die Giftwirkung entscheidend ist, wird unterschiedlich bewertet (192, 440).

Der empfindlichste Indikator für eine Kaliumintoxikation scheint jedoch das Elektrokardiogramm zu sein (441). Das erste Zeichen einer beginnenden Kaliumvergiftung ist das Auftreten spitzer, überhöhter, schmalbasiger T-Zacken. Als nächstes folgt eine leicht konvexe Senkung der ST-Strecke. Als Zeichen einer stärkeren Intoxikation (über 6,5 mval/l) wird die P-Zacke breit und flach, die PQ-Strecke verlängert und der QRS-Komplex erheblich verbreitert, vorwiegend zugunsten einer tiefen plumpen S-Zacke. Bei diesen Veränderungen des Kurvenverlaufs besteht bereits akute Lebensgefahr. Im nächsten Stadium ist keine P-Zacke mehr zu erkennen. Das ist gleichbedeutend mit dem Stillstand der Vorhöfe. Darauf folgen Sinusbradycardie, Kammerextrasystolen und Kammerflattern. Nimmt die Vergiftung noch weiter zu, so findet sich im EKG nur noch ein hochgradig gestauchter, sinuskurvenförmiger jedenfalls aber biphasiger Kammerkomplex mit völliger, meist bradycarder Arrhythmie. Schließlich tritt unter einem diastolischen Herzstillstand oder Kammerflimmern der Tod ein. Diese Befunde beziehen sich auf ein nicht vorgeschädigtes Herz. Bei vorgeschädigten Herzen ist die Deutung der EKG-Veränderungen wesentlich schwieriger. Zu den beschriebenen Veränderungen können außerdem noch weitere kommen, die durch andere Elektrolytstörungen verursacht sind. Häufig ist z.B. als Zeichen einer Hypocalcämie eine Verlängerung der QT-Strecke zu finden (455).

Nach dem akuten Herzversagen ist das Lungenoedem die gefährlichste Komplikation. Die Ursachen sind eine zunehmende Überwässerung des Körpers und eine vermehrte Kapillarpermeabilität (433). Statt der häufig bestehenden azidotischen, Kussmaul'schen Atmung kommt es dann zur Dyspnoe. Über der Brust treten Beklemmung und Druckgefühl auf. Im Röntgenbild zeigt sich eine charakteristische schmetterlingsförmige Verschleierung im Bereich der Hili. Das Oedem liegt bei der urämischen Flüssigkeitslunge zunächst nur im Interstitium (9, 436). Perkutorisch und auskultatorisch findet sich nur ein krankhafter Befund, wenn sich das Oedem bis in die Peripherie ausdehnt. Dann findet man oft eine leichte Dämpfung, verschärftes Atemgeräusch und vereinzelt feinblasige Rasselgeräusche. Histologisch findet man eine Ex-

sudation mit Hyalinisierung und Membranbildung in den Alveolen und Bronchiolen (433). Auf dem Boden dieser Veränderungen entsteht häufig eine Bronchopneumonie.

Neben diesen beiden für das akute Nierenversagen besonders typischen Komplikationen können je nach der Dauer der Anurie noch zahlreiche Symptome der Urämie auftreten. Entsprechend den vielen Kombinationsmöglichkeiten der einzelnen Blutveränderungen und entsprechend den verschiedenartigen Alterationen aller Organe sind die Symptome der Urämie vielfältig und variabel.

Allgemeine Symptome sind Schwäche, Appetitlosigkeit, Schläfrigkeit bei gleichzeitiger Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Apathie bis zur Somnolenz und Stupor, physisch entweder starke Stimmungsschwankungen oder Euphorie, ferner Kopfschmerzen, Übelkeit und Brechreiz.

Reaktionen auf toxische Reize zeigen fast alle Schleimhäute und serösen Häute. Im gesamten Verdauungstrakt können Entzündungen auftreten, die vor allem von der bakteriellen Zersetzung des Harnstoffs in Ammoniak herrühren (191). Angefangen bei einer Stomatitis können Pharyngitis, Gastritis, Enteritis und selten auch Colitis, zum Teil mit hämorrhagischen Diarrhoen und kolikartigen Bauchschmerzen vorkommen. Daneben findet man in schweren Fällen eine Pericarditis mit typischem Lokomotivgeräusch, gelegentlich mit Pericarderguß. Auch können eine Pleuritis sicca und seltener eine peritoneale Reizung auftreten.

Im Gegensatz zu den Symptomen der Hyperkaliämie kann es auch zu Reflexsteigerungen bis zum Klonus kommen, zu fibrillären Muskelzuckungen und Sehnenhüpfen, manchmal sogar zu tonisch-klonischen oder tetanischen Krampfanfällen. Dann besteht entweder ein Hirnoedem oder eine Hirnschwellung. In der Regel ist dabei der intrakranielle Druck deutlich erhöht. Die neurologischen Symptome kommen vorwiegend bei Hypertonie oder generalisiertem Oedem vor.

Ein weiteres Symptom der Urämie ist eine deutlich verminderte Resistenz gegenüber Infektionen. Oft entwickelt sich auch eine erhöhte Blutungsneigung (153, 431).

Von besonderer Bedeutung im Zusammenhang mit der Hämolyse ist die Störung der Erythropoese, die hämolysierende Eigenschaft des Urämieplasmas und die verminderte Hämolyseresistenz der Urämie-Erythrozyten, auch wenn kein primärer Defekt der roten Blutzellen vorliegt (42, 73, 125). Dagegen zeigen die übrigen Blutzellen keine wesentlichen Störungen. Bei akutem Nierenversagen kann man wenige Stunden nach einer erfolgreichen Behandlung mit der künstlichen Niere bei einem vorher deutlich hyporegeneratorischen Knochenmark eine wesentliche Verbesserung der Erythropoese finden (96). das für die Erythrozytenregeneration wichtige Erythropoietin ist im Urämieplasma deutlich vermindert (166, 212). Untersuchungen mit radioaktivem Eisen haben ergeben, daß in der Urämie der Eisenumsatz vermindert ist (94, 270). Werden einem Urämiekranken gesunde Erythrozyten infundiert, so ist deren Lebensdauer verkürzt. In vitro kann man mit urämischem Plasma Hämolysen erzeugen (128). Welche spezielle Eigenschaft des Urämieplasmas dafür verantwortlich ist, konnte noch nicht geklärt werden, jedoch scheint der Angriffspunkt im Stoffwechsel des Erythrozyten zu liegen. Erythrozyten von Urämiekranken haben, auch wenn sie auf gesunde Personen übertragen werden, eine verkürzte Lebensdauer.

In der Regel liegt zwischen der hämolytischen Krise und der kompletten Anurie eine Latenzzeit von ein bis zwei Tagen. In besonders schweren Fällen kann die Harnausscheidung schlagartig auf dem Höhepunkt der hämolytischen Krise sistieren. Über die Dauer der Anurie läßt sich während der Erkrankung keine Voraussage machen. Oft kommt es unter konservativer Therapie in wenigen Tagen wieder zur Diurese. Es sind aber Fälle beschrieben, in denen erst nach drei Wochen und später die Ausscheidung wieder eingesetzt hat (311).

b) Die polyurische Phase.

Der Wiederbeginn der Diurese bedeutet noch nicht in jedem Fall die Überwindung der Anurie. Eine geringe Harnausscheidung kann auch während der anurischen Phase gelegentlich beobachtet werden. Nimmt jedoch die tägliche Harnmenge kontinuierlich zu und erreicht schließlich 800 - 1 000 ml, so hat damit gewöhnlich

die polyurische Phase begonnen. Manchmal kommt es aus der totalen Anurie schlagartig zu einer Harnflut von mehreren Litern täglich.

Wenn auch mit Beginn der Polyurie die unmittelbare Lebensgefahr gebannt zu sein scheint, so besteht doch weiterhin die Möglichkeit schwerer Komplikationen. Es gibt Statistiken, in denen 25 % der Todesfälle bei akutem Nierenversagen in der polyurischen Phase eintreten (300). Die Ursache ist in der Mehrzahl nicht eine direkte Folge renaler Funktionsstörungen, sondern eine noch längere Zeit weiterbestehende Resistenzschwäche gegenüber Infektionen, die durch Antibiotika schwer zu beeinflussen sind.

Das ins Auge fallende Merkmal der Polyurie ist die große Harnmenge, die täglich ausgeschieden wird. Auf ihrem Höhepunkt können bis zu 7 l täglich ausgeschieden werden (443). Wenn auch die Diurese wieder eingesetzt hat, sind die Nieren noch nicht fähig, ihre regulativen Aufgaben voll zu erfüllen. In schweren Fällen wird der plasmaisotone Primärharn ausgeschieden. Soweit es sich um im Blut stark vermehrte harnpflichtige Substanzen handelt und soweit eine Überwässerung des Körpers vorliegt, wirkt sich das günstig aus. Aber auch die in der Anurie verminderten Elektrolyte werden bei der Polyurie ausgeschieden. Die mangelnde Regulationsfähigkeit der Nieren muß in diesem Stadium durch therapeutische Maßnahmen ausgeglichen werden. Im Falle einer Exsikkose und auch schon bei normalem Wassergehalt des Körpers muß, da es sich um eine osmotische Diurese handelt, durch entsprechende Flüssigkeitszufuhr regulierend eingegriffen werden. Mit Einsetzen der Diurese verschwinden die Symptome der Urämie nicht schlagartig. Erbrechen und Gastritis können u.a. noch weiter fortbestehen. In den ersten Tagen der polyurischen Phase, bis die tägliche Harnmenge von etwa 2 000 ml erreicht ist, steigen die harnpflichtigen Substanzen im Blut oft noch weiter an. Erst bei größeren Harnmengen sinken sie allmählich wieder zu Normalwerten ab. Die Zeitspanne, die dafür benötigt wird, hängt von der täglichen Harnmenge und den Blutkonzentrationen der harnpflichtigen Stoffe zu Beginn der polyurischen Phase, vom Eiweißkatabolismus und der Eiweißzu-

fuhr ab. In der Mehrzahl der Fälle beträgt sie 8 - 12 Tage. Die Nieren sind aber auch dann noch nicht wieder voll funktionsfähig. Eine Einschränkung der Nierenfunktionen besteht oft noch lange Zeit. Bei nicht vorgeschädigten Nieren und nicht allzu langer Dauer der Anurie ist jedoch eine völlige Wiederherstellung der Nierenfunktionsfähigkeit in der überwiegenden Zahl der Fälle zu erwarten.

4. Die Therapie der hämolytischen Anämie des akuten Nierenversagens.

- a) Die Behandlung der hämolytischen Krise und die prophylaktischen Maßnahmen zur Vermeidung eines akuten Nierenversagens.

Die Behandlung einer schweren hämolytischen Krise hängt davon ab, wie bald die exakte Diagnose gestellt werden kann. Die ersten Symptome der Anämie können so sehr von sekundären Symptomen, vor allem von seiten des Kreislaufs überdeckt sein, daß das Krankheitsbild zunächst als Schock imponiert. Gerade bei den exogen-induzierten enzymopenischen Hämolysen kann ein Zusammenhang mit der auslösenden Ursache nur selten sofort entdeckt werden. Da man aber auf jeden Fall die Ursache des Schockzustandes ergründen muß, wird man bald die hochgradige Anämie feststellen und, wenn man die Verfärbung des Blutplasmas beachtet, die Diagnose einer hämolytischen Anämie stellen können. Bei einer hämolytischen Anämie ohne Komplikationen ist die Infusion einer Erythrozytensuspension die sinnvollste Maßnahme. Bei Kreislaufkomplikationen ist dagegen eine Vollbluttransfusion vorzuziehen. Auf jeden Fall muß das Blutbild fortlaufend kontrolliert werden. Stellt sich heraus, daß die Hämolyse noch weiter anhält, so ist eine große Austauschtransfusion in Erwägung zu ziehen.

Oft ist Blut zur Transfusion nicht sofort zur Hand. Man wird dann zunächst die Kreislaufstörungen bekämpfen. Da in den weitest- meisten Fällen ein Kreislaufkollaps nicht besteht, sondern eine weitgehend kompensierte Kreislaufzentralisation, sind Sympaticometica kontraindiziert. Man gibt stattdessen zusammen mit einem Plasmaexpander Sympaticolytica und Ganglienblocker um den peripheren Gefäßspasmus zu lösen und gleichzeitig das dadurch entstehende Blutvolumendefizit auszugleichen (444). Um dabei einen lebensbedrohlichen Blutdruckabfall zu vermeiden, ist eine genaue Abstimmung dieser Maßnahmen aufeinander und laufende Blutdruckkontrolle erforderlich. Da man von Anfang an mit einem Nierenversagen rechnen muß, soll dem Patienten möglichst früh Alkali zugeführt werden, um eine eventuelle Aus-

fällung des Hämoglobins zu verhindern. Dazu sind sowohl Bicarbonat- als auch Lactat-Lösungen geeignet. Kortikosteroide sollten nur sehr sparsam gebraucht werden, weil sie den Eiweißabbau steigern und bei einer entstehenden Anurie eine ungünstige Ausgangssituation schaffen. Wegen der Möglichkeit einer hypoxisch verminderten Leistungsfähigkeit des Herzens, die im EKG erkennbar ist, sollte prophylaktisch ein Cardiacum gegeben werden. Je nach Lage des Falles (Dringlichkeit, Tachycardie) kommen Strophantin und wenn unbedingt notwendig, auch Lanatosid C oder Digoxin, kombiniert mit einem Theopyllinpräparat in Frage. Beides kann sich auch günstig auf die Diurese auswirken.

Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt, die durch Erbrechen und starkes Schwitzen relativ häufig auftreten, sollten nach Möglichkeit erst nach sorgfältiger Blutanalyse behandelt werden. Fordert die Situation aber rasches Handeln, so sind Infusionslösungen, wie etwa Sterofundin, angezeigt. Eine Überwässerung des Körpers ist dabei aber unbedingt zu vermeiden. Im Hinblick auf die bei einer Hämolyse immer bestehende Gefahr des Nierenversagens, empfiehlt es sich schon früh, einen Dauerkatheter einzulegen und Urinmenge und spezifisches Gewicht regelmäßig zu messen. Um die Entwicklung eines Nierenversagens zu verhindern werden außerdem Mannit-Infusionen empfohlen (345).

b) Die Behandlung in der oligo-anurischen Phase.

Eine kausale Therapie des akuten Nierenversagens gibt es bis heute nicht. Deshalb müssen in der oligo-anurischen Phase alle Behandlungsmaßnahmen auf das Ziel gerichtet sein, den Patienten bis zur spontanen Erholung der Nieren am Leben zu erhalten. Die Therapie muß die regulativen Funktionen der Nieren ersetzen und ein weitgehend konstantes inneres Milieu des Körpers sichern. Dies kann auf drei verschiedenen Wegen erreicht werden. Man wird das Entstehen toxischer Substanzen soweit wie möglich verhindern. Die durch den lebensnotwendigen Zellstoffwechsel trotzdem entstehende Azidose kann man durch Neutralisierung bekämpfen. Bei der durch die Hämolyse verursachte ungünstige Ausgangssituation wird man mit diesen beiden Methoden eine Anurie nur wenige Tage beherrschen können. Die letzte Möglichkeit ist

die gezielte Eliminierung der Giftstoffe aus dem Blut.

Die Hauptgefahren in dieser Phase des Nierenversagens sind die Überwässerung und die Störung des Elektrolythaushalts; dabei vor allem die Hyperkaliämie und die urämische Intoxikation.

Jede Therapie setzt eine zu jedem Zeitpunkt möglichst genaue Kenntnis der Blutzusammensetzung und der Ein- und Ausfuhr des Körpers voraus.

Als Grundlage für die Flüssigkeitsbilanz kann die Zahl für den Nettowasserverlust eines völlig anurischen 70 kg schweren Patienten pro Tag dienen. Sie beträgt durchschnittlich 400 ml. Diese Menge ergibt sich aus dem Wasserverlust durch Haut, Lunge und dem normalen Stuhl von 800 - 1 000 ml täglich und dem Wassergewinn aus dem Intermediärstoffwechsel von 350 - 400 ml (126). 400 ml ist dann auch die Grundzahl für die Flüssigkeitsmenge, die täglich zugeführt werden soll. Diese Menge erhöht sich bei Oligurie, Erbrechen und Durchfällen direkt meßbar und bei vermehrtem Schwitzen und tiefer, azidotischer Atmung. Der beste Maßstab für einen ausgeglichenen Wasserhaushalt ist das Körpergewicht des Patienten. Dabei soll man eine Gewichtsabnahme von etwa 300 g täglich als Norm annehmen (447).

Eine hohe Kalorienzufuhr in Form von Kohlehydraten und bei oraler Applikation auch von Fett hemmt den Eiweißabbau im Körper und verringert dadurch den Anstieg des Reststickstoffs im Blut. Die Aufnahme von 100 g Kohlehydraten ohne sonstige Nahrungszufuhr senkt den Eiweißabbau auf 50 % (197).

Da die Patienten in vielen Fällen nicht oral ernährt werden können, gibt man als Grundmenge täglich 400 ml einer 20 %igen Glukoselösung mit 27 E Altinsulin. Jedoch muß beim Infundieren hypertoner Glukoselösungen immer die Gefahr einer Thrombose in Betracht gezogen werden. Bei Azidose wird ein Teil dieser Menge als Bikarbonatlösung gegeben. Bei starkem Schwitzen können täglich bis zu 2 l Flüssigkeit mehr gegeben werden; zur Hälfte durch plasmaisotonische und zur Hälfte durch Glukoselösung. Erbrochenes soll durch die gleiche Menge physiologische Kochsalzlösung ersetzt werden, Durchfälle durch die gleiche Menge einer plasmaisotonischen Lösung. Besteht noch eine Harn-

ausscheidung, so ist diese durch $\frac{2}{3}$ plasmatischer und $\frac{1}{3}$ Glukoselösung auszugleichen.

Bei einer akuten Überwässerung mit Hochdruck, Herzinsuffizienz, drohendem Lungenödem oder eklamptischen Anfällen ist unter Umständen ein Aderlaß notwendig. Dann muß aber, um die Anämie nicht noch zu verstärken, eine Erythrozytensuspension infundiert werden.

Wegen der besonderen Gefährlichkeit der Hyperkaliämie, muß man sich durch regelmäßige Blut- und EKG-Kontrollen möglichst frühzeitig über eine drohende Intoxikation informieren. Vorbeugende Maßnahmen sind eine möglichst kaliumarme Ernährung, Verminderung des Eiweißabbaus durch ausreichende Zufuhr von Kohlehydraten und Fett, Anregung der Glykogensynthese und damit Steigerung der zellulären Kaliumaufnahme durch Infusionen von Glukose mit Insulin, frühzeitige Azidosebehandlung und eventuell Kationenaustauscher, wie z.B. Resonium A. Steigt der Blutkaliumspiegel auf 7 mval/l oder finden sich im EKG Veränderungen des QRS-Komplexes, ist eine extrakorporale Dialyse dringend indiziert. Besteht unmittelbare Lebensgefahr, z.B. bei Herzrhythmusstörungen, so gibt man sofort hochprozentige Kochsalzlösung i.v. und dann etwa 30 ml 10 %iges Calcium-Glukonat innerhalb von 2 Stunden. Die urämische Intoxikation wird durch den Eiweißstoffwechsel verursacht. Bei der Hämolyse hat bereits zu Anfang ein erheblicher Eiweißzerfall stattgefunden, durch den die Gefahr einer urämischen Intoxikation natürlich vergrößert wird. Alle Maßnahmen, die sich gegen einen vermehrten Eiweißabbau richten, vermindern die Gefahr einer Urämie. Dazu gehört auch eine sorgfältige Stabilisierung des Kreislaufs und die Infektoprophylaxe. Es wird von einigen Autoren empfohlen, bereits prophylaktisch wasserlösliches Penicillin zu geben. Mit Tetracyclin und Chloramphenicol soll nur in streng indizierten Fällen und möglichst sparsam behandelt werden. Streptomycin und Sulfonamide sind wegen ihrer Toxizität kontraindiziert. Muß im anurischen Stadium die Anämie behandelt werden, so sollen ausschließlich Erythrozytenkonzentrate aus Frischblut gegeben werden. Ist der Reststickstoff auf 170 - 200 mg% angestiegen, so ist die extrakorporale Dialyse indiziert (127).

Das Prinzip der Dialyse ist folgendes: Aus einem Blutgefäß (Arteria radialis, Vena cava inferior) wird das Patientenblut in einen Schlauch gepumpt, der das Diaphragma darstellt. Dieser Schlauch ist in eine Dialysierflüssigkeit eingetaucht. Während alle kolloidalen Bestandteile im Blut verbleiben, können je nach der Zusammensetzung der Dialysierflüssigkeit alle kristalloiden Substanzen, gezielt Elektrolyte und gegebenenfalls Wasser aus dem Blut eliminiert werden. Das dialysierte Blut wird dann wieder in eine Körpervene geleitet. Eine Behandlung mit dieser künstlichen Niere dauert gewöhnlich mehrere Stunden. Auffallend ist dabei, daß die Behandelten sich bereits deutlich besser fühlen, wenn im Blut die Substanzen, die zusammen den Reststickstoff ausmachen, noch nicht wesentlich abgefallen sind. Das spricht dafür, daß diese Substanzen gegenüber anderen Blutbestandteilen, vor allem gegenüber Kalium, relativ wenig toxisch sind. Besondere Schwierigkeiten bereitet oft die hämorrhagische Diathese. Es kann zu Blutungen, vor allem im Bereich der Schleimhäute, kommen, die bei hämolytischer oder urämischer Anämie so schwerwiegend sind, daß Blut oder Erythrozyten ersetzt werden müssen. Da fast regelmäßig eine Thrombopenie besteht, ist die Infundierung von Thrombozytensuspensionen angezeigt. Hämostyptica sind in diesen Fällen nur sehr wenig wirksam (449).

c) Die Behandlung der polyurischen Phase.

Wird nach der anurischen Phase eine tägliche Harnausscheidung erreicht, die über zwei Litern liegt, so ist nunmehr mit einem Verlust an Elektrolyten und Wasser zu rechnen. Da die Patienten sich im allgemeinen rasch erholen, kann man sich mit dem Ausgleich des Wasserhaushalts oft schon nach dem Durstgefühl richten. Sonst kann man sich nach der Formel: ausgeschiedene Harnmenge + 400 ml täglich richten. Bei den Elektrolytverlusten steht das Kalium wieder im Vordergrund. Auch Hypokaliämie kann gefährliche kardiale Störungen verursachen. Das EKG ist auch für diese Elektrolytstörungen ein guter Indikator. Wegen der möglichen akuten Gefahr während einer Hypokaliämie soll man schon im anurischen Stadium zurückhaltend mit der Gabe von Di-

gitalis sein. Vom Zeitpunkt ab, an dem die Diurese zwei Liter überschreitet, gibt man eine ausgesprochen kaliumreiche Kost und wenn erforderlich noch zusätzliches Kalium per os oder parenteral.

Gelegentlich treten Hypernaträmie und -chlorämie auf, die mit Glukoseinfusionen behandelt werden. Hypocalci- und Hyponaträmie entstehen selten.

Dem Reststickstoff braucht man, nachdem die Polyurie 2 500 ml einmal überschritten hat, keine besondere Aufmerksamkeit mehr zu widmen. Gewöhnlich hört mit Normalisierung des Reststickstoff die Polyurie auf.

Beachten muß man jedoch die noch lange bestehende Resistenzschwäche gegen Infektionen. Häufig sind diese Infektionen gegen Antibiotica unempfindlich.

Noch viele Monate kann eine ausgeprägte Anämie bestehen, die durch Eisen, Vitamin B 12 und Kobalt nicht zu beeinflussen ist. Unter Umständen sind mehrfache Transfusionen notwendig.

Die Nierenfunktionen können zum Teil noch lange Zeit eingeschränkt sein. Erst nach etwa einem Jahr kann man Funktionsstörungen als bleibende Restschäden ansehen. Hat die Anurie nur wenige Tage gedauert, kann man jedoch mit einer völligen Wiederherstellung aller Nierenfunktionen rechnen.

d) Unangebrachte Behandlungsmaßnahmen.

An erster Stelle ist hier der Versuch zu erwähnen, eine versiegende Harnausscheidung durch einen oralen oder parenteralen Wasserstoß wieder in Gang zu bringen. Es kann zwar notwendig sein, bei einer Hämolyse mit Kreislaufstörungen zusammen mit der Lösung des peripheren Gefäßspasmus das intravasale Volumen aufzufüllen. Die Durchbrechung einer Harnsperrre wird aber in diesen Fällen nie gelingen, da sie die Folge eines Organschadens der Nieren ist. Diese Maßnahme kann zu Lungen- und Hirnoedem, Hypertonie und Herzinsuffizienz führen.

Im Stadium der Anurie ist es nicht angebracht, den Patienten hungern und dursten zu lassen. Dadurch wird der Eiweißabbau gefördert und der Reststickstoff steigt schneller an.

Eine heute noch gelegentlich durchgeführte Maßnahme ist die Dekapsulation der Nieren. Die schwere zusätzliche Belastung des Patienten durch diese Operation steht in keinem vertretbaren Verhältnis zu einem möglichen - und noch sehr umstrittenen - Erfolg. Die theoretische Grundlage dieses Eingriffs, das Vorhandensein eines Nierenglaukoms, wird nach neueren Untersuchungen wieder sehr in Frage gestellt (391).

Eine Sympaticusblokade in den Segmenten D 12 - L 3 hat nur Sinn bei einer reflektorischen Anurie und auch dann nur, wenn sie sich nicht, wie in den meisten Fällen, nach einigen Stunden wieder spontan löst. Es besteht hierbei die Möglichkeit, daß es zu einem gefährlichen Kreislaufkollaps kommt.

Auch der Versuch eine Diurese durch Gabe von Diuretica zu erzwingen, muß im Fall des akuten Nierenversagens wirkungslos bleiben. Einige von ihnen, soweit sie Quecksilber, Acetazolamid oder Chlorothiazid enthalten, sind als relative Nierengifte absolut kontraindiziert.

IV. Kasuistik

1. Der einzige bisher in der Literatur beschriebene Fall von akutem Nierenversagen bei einer exogen-induzierten enzymopenischen hämolytischen Anämie. (405)

Der in Palma de Mallorca wohnende 29jährige Patient hatte schon häufig gekochte Favabohnen gegessen. Dabei war wiederholt eine mehrere Tage andauernde Hämaturie mit Abgeschlagenheit und Blässe aufgetreten.

Aufgrund einer Wette aß er vier oder fünf rohe Favabohnen. Wenige Stunden danach traten ein hochgradiger Schwächeanfall, Fieber, diffuse heftigste Bauchschmerzen, Erbrechen, eine Urticaria, ein leichter Schockzustand und eine plötzliche intensive Hämolyse auf, die in weniger als 48 Stunden die Zahl der Erythrozyten auf $1\,200\,000/\text{mm}^3$ Blut reduzierte. Obwohl 1 500 ml Blut transfundiert wurden, sank die Erythrozytenzahl weiter auf 1 100 000. In den folgenden Tagen entwickelte sich ein Ikterus und eine ausgeprägte Oligurie mit Albuminurie, Hämoglobinurie und Urobilinurie. Weitere Symptome waren heftiger Durst, epigastrische Schmerzen und Durchfall. Der Harnstoffgehalt des Blutes stieg progressiv auf 4,5 g % an. Ein Wasserstoß und eine Infiltration des Splanchnicus blieben ohne Erfolg.

Nach 11 Tagen wurde der Patient zur nephrologischen Spezialbehandlung nach Barcelona gebracht. Die Aufnahmeuntersuchung dort ergab eine Bewußtseinstrübung mit zeitweisen Erregungszuständen, Übelkeit, Erbrechen, eine trockene Zunge, einen Ikterus, gelegentliches Muskelzucken, eine ausgeprägte Anämie und eine komplette Anurie. Leber und Milz waren schmerzhaft vergrößert.

Nach einer Transfusion von 1 000 ml wurde der Patient drei Stunden lang an die künstliche Niere angeschlossen und der Blutharnstoffspiegel dadurch von 4,5 auf 0,7 g % gesenkt. Die Dialysierflüssigkeit enthielt 120 g Harnstoff. Der Allgemeinzustand des Patienten besserte sich danach wesentlich. Das Sensorium hellte sich auf, die Magenschmerzen und das Erbrechen ließen nach, die Schleimhäute befeuchteten sich wieder. Die Diurese erreichte in den nächsten 24 Stunden 500 ml. Der Patient bekam eine Diät

mit starker Flüssigkeitseinschränkung, Kohlehydraten und Fett. Außerdem erhielt er täglich 1,5 g Terramycin und 100 mg Testosteron.

Der Kranke kam jedoch erneut in einen urämischen Zustand. Der Blutharnstoffspiegel stieg innerhalb von vier Tagen auf 8,4 g %. Durch einen zweiten Anschluß an die künstliche Niere, diesmal für fünf Stunden, konnte der Harnstoffgehalt des Blutes auf 1,7 g % gesenkt und eine deutliche Besserung des Patienten erreicht werden. Während der Dialyse wurden 1 000 ml Blut transfundiert. In den darauf folgenden 24 Stunden blieb die Harnausscheidung unter 500 ml. Der Harn war wenig konzentriert und enthielt weniger als 4,5 g Harnstoff. Dies führte wieder zur Entstehung eines urämischen Zustandsbildes mit einem Anstieg des Blutharnstoffs auf 5,3 g % innerhalb von vier Tagen. Daraufhin wurde eine siebenstündige extrakorporale Dialyse durchgeführt, durch die eine Senkung des Blutharnstoffs auf 3 % erreicht wurde. Mit der Dialysierflüssigkeit konnten dem Blut 250 g Harnstoff entzogen werden.

Das Allgemeinbefinden des Patienten besserte sich erheblich. Diesmal stieg die tägliche Harnausscheidung rasch an. Nach drei Tagen erreichte die Diurese 2 000 ml täglich, nach zwei weiteren Tagen 3 000 ml pro Tag. Diese polyurische Phase erstreckte sich über 12 Tage und erreichte maximal 3 900 ml pro Tag. Der Kranke erholte sich allmählich und konnte entlassen werden.

Eine Nachuntersuchung nach einem Jahr ergab normale Werte für alle Nierenfunktionsprüfungen.

Stellungnahme der Berichterstatter.

(in Auszügen, da auch Fälle von Nierenversagen anderer Ätiologie in der Veröffentlichung behandelt wurden).

Die akute Hämolyse als unmittelbare Folge des Genusses von Favabohnen wird in bestimmten geographischen Gebieten und auch sporadisch beobachtet. Damit ein geschlossenes geographisches Gebiet mit typischer Disposition entsteht, müssen die Erbfaktoren durch eine Endogamie beibehalten werden (Inzucht). Es muß außerdem eine weitgehende Monokultur der Favabohne vorhan-

den sein, die zu einem reichlichen Verbrauch von Favabohnen führt. Diese Bedingungen bestehen nur in einigen Mittelmeergebieten und erklären die erhöhte Morbidität z.B. in Sardinien, Minorca und Kreta. Sporadische Fälle, die an anderen Stellen der Erde beobachtet werden, sind gewöhnlich mit diesen Gebieten genetisch verbunden. Andere Kranke zeigen dagegen keine offensichtliche Beziehung zu den erwähnten Gebieten. Zu diesen gehört unser Patient. Es ist der erste Fall dieser Erkrankung unter Zigeunermischlingen. Der Patient besitzt in sehr ausgeprägter Weise die körperlichen Merkmale der Zigeunerrasse. Der väterliche Zweig der Familie stammt aus der Provinz Alicante und ist spanisch. Mütterlicherseits sind alle Zigeuner.

Im allgemeinen ist die Hämolyse des Favismus nicht so ausgeprägt, wie in dem beschriebenen Fall. Sie führt zu einem leichten Syndrom mit Unwohlsein, Asthenie und Mikro-Hämoglobinurie. Unser Patient zeigte dieses Syndrom zu wiederholten Malen und die Diagnose lautete auf Herdnephritis. Wahrscheinlich hat der Genuß von rohen (!) Favabohnen die Krise trotz der geringen Menge sehr verstärkt. Es ist bekannt, daß das Kochen der Bohnen ihre hämolytische Wirkung vermindert.

Bei einer schweren hämolytischen Krise kann der Patient an einem Schock sterben oder mehr oder weniger ausgeprägte Nierenstörungen zeigen, die jedoch im allgemeinen nicht zu einer totalen Anurie führen. In diesem Fall hat die besonders schwere Hämolyse - außer den anfänglichen Symptomen - zu einem akuten Nierenversagen geführt, mit einer oligo-anurischen Phase von 12 Tagen und einer Periode beginnender Diurese von 9 Tagen, also insgesamt 21 Tagen vor der polyurischen Phase. Es handelt sich um den ersten Fall von akutem Nierenversagen bei Favismus, der mit einer künstlichen Niere behandelt wurde.

Eine weitere Besonderheit ist der in diesem Fall beobachtete außerordentlich hohe Wert des Blutharnstoffs von 8,4 ‰. Der Harnstoff ist selbst wohl nicht so toxisch und sicher nicht für die Urämie verantwortlich. Er ist aber ein guter Indikator und nur wenige Patienten überleben eine Urämie, bei der der Blutharnstoff mehr als 6 g ‰ beträgt. In diesem Fall hat die

vorhergehende Dialyse die anderen Giftstoffe, vor allem den hohen Gehalt an Kaliumionen, der die Ursache für eine so schwere Urämie sein kann, eliminiert oder vermindert und dadurch das Überleben des Kranken ermöglicht.

Bei dieser Hämolyse hat eine Zerstörung der gesamten roten Blutzellen stattgefunden. Die Hämolyse verlief relativ langsam und trat im Verlauf von 24 Stunden ein. Während dieser Zeitspanne sind die Symptome zwar rasch aufgetreten, hatten aber nicht die Brückheit, an der man die Hämolyse sofort erkennen kann. Da diese Hämolysen langsam und kontinuierlich verlaufen, ermöglichen sie nicht immer eine genaue Diagnose. So wurde der Patient zunächst als Hepatitiskranker betrachtet.

Zwei Symptome sind es zunächst, die dringend der Behandlung bedürfen:

1. Die zunehmende Anämie, die bis zur vollständigen Zerstörung aller roten Blutzellen und zum Tod des Kranken führen kann und
2. der Schock als Folge der Freisetzung von Hämoglobin. Der Schock ist im allgemeinen weniger gefährlich als die Anämie und wird genau so behandelt.

In erster Linie ist es notwendig, Blut oder Erythrozytensuspensionen in entsprechender Menge zu übertragen. Das Blutplasma ist dem Körper ja nicht verloren gegangen und es ist nicht günstig, diese Kranken "aufzufüllen", da man als sicher eine nachfolgende Anurie erwarten kann und es dann nicht möglich ist, die großen Mengen zugeführter Flüssigkeit auszuscheiden. Die Hämolyse dauert im allgemeinen über einen bestimmten Zeitraum an. Man kann deshalb eine Stabilisierung der Erythrozytenzahl erst annehmen, wenn sie durch ständige Nachprüfung über mehrere Stunden nachgewiesen ist. Zur gleichen Zeit muß die übliche Behandlung des Schocks angewandt werden.

Das Auftreten einer Gelosucht nach einigen Stunden ist mit oder ohne Transfusionen die Regel, da sich Pigment im retikuloendothelialen System ansammelt oder durch den stark erhöhten Katabolismus der hämolysierten roten Blutzellen eine Leber- und Milzschwellung entwickelt. Die Anurie ist in diesen Fällen bereits in der ersten Phase sehr schwer, weil die intermediären

Stoffwechselprodukte nicht ausgeschieden werden können. Der Kranke leidet an einer starken Intoxikation mit Verwirrheitszuständen, Delirium abwechselnd mit Somnolenz, Tachycardie und innerhalb einiger Stunden unter Kollapserscheinungen. Gleichzeitig steigt der Blutharnstoff an.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Hämolysen durch verschiedenste exogene Ursachen zu einem einheitlichen Syndrom führen, welches folgendermaßen charakterisiert ist: Spärliche Initialsymptome, langsames, progressives Auftreten schwerster Symptome, die nach einigen Stunden außerordentlich gefährlich werden können.

1. Die Anämie, die total sein kann und dringend und fortlaufend behandelt werden muß, ohne daß zu erwarten ist, daß die Zahl der anfänglich vorhandenen Erythrozyten wieder erreicht wird, da die Hämolyse andauern kann.

2. Die Intoxikation, die durch die verringerte Ausscheidungsmöglichkeit selbst bei geringem Harnstoffgehalt zu einem schweren toxischen Syndrom führt. Dieses Syndrom ist durch zwei Symptomgruppen gekennzeichnet. Nervöse: Verwirrtheit, Stupor, Erregung, Delirium, Koma, Muskelzucken, muskuläre Fibrillation und Krämpfe. Vaskulär: Hypotonie, die einen unwiderruflichen Kollaps herbeiführen kann.

Diese Symptome, die sich rasch verschlechtern und in einigen Stunden zum Tode führen können, gehen bei Einsatz der künstlichen Niere schnell zurück. Es muß bei diesen Kranken, selbst wenn man keine hohen Harnstoff- und Kaliumwerte findet, eine sorgfältige Dialyse vorgenommen werden. Die Dialyse ermöglicht dem Kranken, die Periode der Autintoxikation zu überwinden und läßt anschließend den normalen Verlauf eines akuten Nierenversagens folgen.

Auch wenn man sehr frühzeitig eine Austauschtransfusion durchgeführt hat, wird die Notwendigkeit einer sorgfältigen Dialyse nicht überflüssig. Wie bald auch eine Transfusion vorgenommen worden ist, so hat sich doch im retikuloendothelialen System bereits eine große Menge Stoffwechselprodukte der Hämolyse angesammelt, die durch die Anurie nicht ausgeschieden werden und wie beschrieben zu dem schweren Vergiftungszustand führen.

2. Bericht über einen eigenen Fall von akutem Nierenversagen bei einer exogen-induzierten hämolytischen Krise durch Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivitätsminderung in den Erythrozyten.

Bei dem Patienten G.V. (Krankenblatt Nr. VII/2335/65) handelt es sich um einen 36jährigen Griechen. Ende Oktober 1965 wurde er wegen Nierenkoliken in die Chirurgische Universitätsklinik in Bonn eingewiesen. Es wurde ein Harnleiterstein festgestellt und mit Spasmolytica und drei Tage lang mit je 300 mg Nitrofurantoin behandelt. Vier Tage später entwickelte sich ein Ikterus. Im i.v. Pyelogramm stellte sich kein Kontrastschatten mehr dar. Es wurde kein Urin mehr ausgeschieden. Durch Katheterisierung konnten am sechsten Tag 75 ml eines Hämolyseharns gewonnen werden. Der Allgemeinzustand verschlechterte sich sehr schnell. Der Patient wurde daraufhin wegen akuten Nierenversagens in die Medizinische Klinik verlegt. In der Vorgeschichte findet sich sonst keine Besonderheit.

Bei der Aufnahmeuntersuchung fand sich ein leichter Sklerenikterus und eine schmutzig-fahlgelbe Verfärbung der Haut. Eine Cyanose bestand nicht. Der Patient war appetitlos und litt unter Übelkeit und Brechreiz. Die Zunge war trocken und grauweiß belegt. Der Mundgeruch war urämisch. Lunge und Herz zeigten keinen krankhaften Befund. Das EKG war unauffällig. Der Blutdruck betrug 120/80 mmHg, der Puls 108 Schläge/min. Der Leib war weich. Es bestand kein Druckschmerz. Leber und Milz waren nicht vergrößert. Es wurde Teerstuhl ausgeschieden. Die Körpertemperatur war normal.

Die Blutuntersuchungen ergaben: 3,9 g% Hämoglobin, 1 g% freies Hämoglobin, kein Methämoglobin; 1 Mill. Erythrozyten/mm³ Blut mit normalem Durchmesser, davon 84 % Retikulozyten.- 38 000 Leukozyten mit vermehrten Jugendformen. - 75 000 Thrombozyten.- 230 mg% Harnsäure, 134 E Xanthoprotein, 13,6 mg% Kreatinin, 233 mg% Gesamtcholesterin, 1 024 WE Diastase. Die Serumlabilitätsproben und die Elektrolytzusammensetzung des Serums waren im Bereich der Norm. Das Gesamteiweiß war auf 8,8 g%, in der

Elektrophorese alle Fraktionen, vor allem die Albumine, vermehrt. Der Coombs-Test war direkt und indirekt negativ. Antikörper konnten serologisch ausgeschlossen werden.

Es wurde sofort eine Hämodialyse durchgeführt und währenddessen 1 500 ml Blut transfundiert. Danach stieg das Hämoglobin auf 6 g%, die Erythrozyten auf 1,6 Mill/mm³ Blut. Das freie Hämoglobin sank auf 0,7 g%, der Rest-N auf 129 mg% und das Gesamteiweiß auf 6,3 g%.

Die anurische Phase dauerte 21 Tage. In dieser Zeit wurde täglich zwischen 0 und 60 ml Harn ausgeschieden, in dem sich Eiweiß und vermehrt Erythro- und Leukozyten fanden. Am 2., 4., 6., 11. und 14. Tag wurden insgesamt fünf extrakorporale Dialysen durchgeführt und jeweils Blut transfundiert. Die Elektrolyte blieben im Bereich der Norm, der Rest-N konnte nicht unter 100 mg% vermindert werden. Das Hämoglobin blieb unter 7 g% bei 2,7 Mill Erythrozyten/mm³ Blut. Die Hämolyse dauerte bis zum 10. Tag des Nierenversagens an. Von diesem Zeitpunkt ab verminderte sich der Anteil der Retikulozyten. Der Brechreiz verschwand nach der zweiten Dialysebehandlung. Komplikationen traten am 9. Tag in Form eines fieberhaften Lungeninfekts und am Ende der anurischen Phase in Form einer kaum beherrschbaren 4 Tage dauernden Nasenblutung auf.

Das rote Blutbild normalisierte sich nur sehr langsam. Zehn Wochen nach der polyurischen Phase enthielt das Blut 14 g% Hämoglobin. Bei der entsprechenden Enzymbestimmung konnte eine Verminderung der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität auf 25 % der Norm nachgewiesen werden. Man kann mit großer Sicherheit annehmen, daß die auslösende Noxe für die Hämolyse das zur Bekämpfung des Harnwegsinfekts gegebene Nitrofurantoin gewesen ist.

Die Therapie während des akuten Nierenversagens bestand neben den extrakorporalen Hämodialysen in der Gabe von 3 x 15 g Resonium A täglich, jeden 2. Tag 100 mg Depotprimobolan und der Bekämpfung der Komplikationen durch Antibiotica bzw. durch Infusion von Blutplasma und Fraktion I. Während der polyurischen Phase war außerdem ein sorgfältiger Ersatz der verlorenen Elek-

trolyte und Flüssigkeit notwendig.

Die Clearance-Untersuchungen zeigten 5 Wochen nach Beginn der Anurie eine starke Einschränkung der Glomerulumfiltration und der Nierendurchblutung. 6 Wochen später hatte sich die Glomerulumfiltration bereits erheblich verbessert. Der Patient wurde dann aus der klinischen Behandlung entlassen.

Stellungnahme

Der Patient stammt aus einer Landschaft in der eine vererbliche erythrozytäre Anomalie der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase häufig ist, wenn auch ein Selektionsvorteil dort kaum mehr besteht. Er war also abstammungsmäßig prädisponiert. Auffallend ist die relativ lange Anurie trotz normaler Dosierung und der kurzfristigen Behandlung mit der auslösenden Noxe. Die Aktivitätsminderung der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase war nicht extrem. Trotzdem waren bereits zu Beginn der nephrologischen Behandlung etwa 4/5 der roten Blutzellen zerstört. Dementsprechend müssen auch die Kreislaufreaktionen sehr ausgeprägt gewesen sein. Das erklärt das sofortige Einsetzen und die lange Dauer der Anurie. Unter weniger günstigen Bedingungen hätte der Patient wahrscheinlich weder die Hämolyse noch das akute Nierenversagen überlebt. Die Hämolyse und die Kreislaufreaktionen entwickelten sich jedoch erst in mit allen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten ausgerüsteten Kliniken.

Erwähnenswert ist auch, daß gerade in diesem schweren Fall keine wesentlichen Elektrolytverschiebungen aufgetreten sind und daß auf der anderen Seite trotz diätetischer Maßnahmen und der Anwendung der extrakorporalen Hämodialyse der Rest-N nicht in den Normbereich gesenkt werden konnte.

Daß trotz der langen Dauer der Hämolyse weder Leber noch Milz vergrößert waren, spricht für eine über längere Zeit bestehende erhebliche Kreislaufreaktion.

Es traten typische Komplikationen einer urämischen Intoxikation auf: Pneumonie und hämorrhagische Diathese. Die Blutungsneigung am Ende der anurischen Phase war ebenso typischerweise außerordentlich therapieresistent.

Leider war es nicht möglich, nach der Entlassung durch Nachuntersuchungen über funktionelle Restschäden Aufschluß zu erhalten, da der Patient in sein Heimatland zurückreiste.

V. Zusammenfassung

Im hämatologischen Teil dieser Arbeit wurden die neuesten Forschungsergebnisse der erst seit wenigen Jahren bekannten enzymopenischen hämolytischen Anämien dargestellt. Die physiologisch-chemischen Verhältnisse im Erythrozyten wurden aufgezeigt und die Angriffspunkte und Auswirkungen der Stoffwechselstörungen im Erythrozyten, soweit sie durch exogene Noxen zu Hämolysen führen, beschrieben. Auch die Möglichkeiten der Vererbung der einzelnen in Frage kommenden Enzymdefekte wurden erörtert. Die Noxen, die in diesen Fällen zur Hämolyse führen, wurden zusammengestellt. Die diagnostischen Verfahren, die klinischen Symptome und die therapeutischen Maßnahmen wurden dargelegt. Es wurde auf die zunehmende Bedeutung dieser Erkrankungen auch außerhalb der vorzugsweise betroffenen geographischen Gebiete hingewiesen.

Im nephrologischen Teil wurden zunächst die Zusammenhänge zwischen dem strukturellen Aufbau und den normalen Funktionen der Niere und deren Bedeutung für den gesamten Körper behandelt. Es wurde festgestellt, daß für die allgemeine und die hämolytische Pathogenese des akuten Nierenversagens noch zahlreiche ungelöste Probleme bestehen. Die einzelnen pathogenetischen Möglichkeiten, die zur Diskussion stehen, wurden besprochen. Schließlich wurde die Klinik und die Therapie des akuten Nierenversagens in ihren wichtigsten Zügen abgehandelt.

Im kasuistischen Teil konnte von einem Fall von akutem Nierenversagen als Folge einer enzymopenischen hämolytischen Krise bei Favismus aus der Literatur berichtet werden. Ein eigener Fall einer hämolytischen Krise bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivitätsminderung, die durch Nitrofurantoin ausgelöst wurde, konnte als ein instruktives Beispiel für den Zusammenhang zwischen exogen-induzierten enzymopenischen Hämolysen und akutem Nierenversagen in dieser Arbeit veröffentlicht werden.

Die Pathogenese der enzymopenischen hämolytischen Anämien darf bereits als weitgehend aufgeklärt gelten. Die Therapie muß sich aber auf die Prophylaxe und rein symptomatisch auf den Ersatz

der zerstörten Erythrozyten beschränkten. Dagegen bieten die klinische Erkennung und die Therapie des akuten Nierenversagens große Möglichkeiten, während für die Pathogenese des Nierenversagens, vor allem auch infolge einer hämolytischen Krise, noch zahlreiche wichtige Fragen offen stehen.

VI. Literaturverzeichnis

1. ADDIS, T.: Glomerular nephritis, diagnosis and treatment.
New York 1948, S.147
2. ADDIS, T., E. BARRETT, L.G. POO and H. UREEN: Prerenal
proteinuria.
Arch. intern. Med. 88 (1951) 337
3. ADINOLFI, M., L. BERNINI, U. CARCASSI, B. LATTE, A. MOTULSKY
e M. SINISCALCO: Genetica idagini genetiche sulla
predisposizione al favismo: I. Il problema ed il
metode. Fluttuazioni stagionali dei livelli di
glucose-6-fosfato-deidrogenasi in Sardegna.
Interazione con la talassemia al livello fisio-
logico.
Accademia Nazionale Dei Lincei (Rome) 28 (1960) 1
4. ALLEN, A.C.: The kidney. New York 1951, S.268
5. ALLEN, D.W. and J.H. JANDL: Oxidative hemolysis and pre-
cipitation of hemoglobin: II. Role of thiole in
oxidate drug action.
J. clin. Invest. 40 (1961) 454
6. ALLGÖVER, M. in H. HELLNER, R. NISSEN und K. VOSSCHULTE:
Lehrbuch der Chirurgie.
Stuttgart 1958, S.104
7. ALLISON, A.C.: Malaria in carriers of the sickle-cell trait
and in newborn children.
Exp. Parasit. 6 (1957) 418
8. ALLISON, A.C.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency
in red blood cells of east africans.
Nature (Lond.) 186 (1960) 531
9. ALWALL, N.: Therapeutic and diagnostic problems in severe
renal failure.
Lund 1963, S.153

10. AMON, H. und J. GAYER: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über den Einfluß der Hyaluronidase auf die Basalmembran der Glomerulunkapillaren mit besonderer Berücksichtigung der Permeabilitätsgrade.
Klin. Wschr. 41 (1963) 163
11. ANDREWS, E.: Experimental uremia.
Arch. intern. Med. 40 (1927) 548
12. AYER, D.: Nierenschädigung in Verbindung mit schwerem Ikterus.
Arch. Path. 30 (1940) 26
13. BAKER, C. de: The blood supply of the renal papilla.
Brit. J. Urol. 31 (1959) 53
14. BARAJAS, L.: The innervation of the juxtaglomerular apparatus. An electron microscopic study of the innervation of the glomerular arterioles.
Lab. Invest. 13 (1964) 916
15. BARAJAS, L. and H. LATTA: A three-dimensional study of the juxtaglomerular apparatus in the rat; light and electron microscopic observations.
Lab. Invest. 12 (1963) 1046
16. BARGMANN, W.: Über Struktur und Speicherungsvermögen des Nierenglomerulums.
Z. Zellforsch. 14 (1931) 73
17. BARGMANN, W.: Bürstensaum und Granuloid.
Anat. Anz. 78 (1934) 220
18. BARGMANN, W., A. KNOOP und T.H. SCHIEBLER: Histologische, cytochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen am Nephron (mit Berücksichtigung der Mitochondrien).
Z. Zellforsch. 42 (1955) 386

19. BARRON, E.S.G.: Thiole groups of biological importance
in F.F. NORD: *Advances in enzymology*.
New York 1951, Vol.II, S.456
20. BARRON, E.S.G. and G.A. HARROP: Studies on erythrocyte
metabolism.
J. biol. Chem. 79 (1928) 65
21. BARTLETT, G.R. and A.A. MARLOW: Erythrocyte carbohydrate
metabolism,
J. Lab. clin. Med. 42 (1953) 188
22. BECHER, H.: Über besondere Zellgruppen und das Polkissen am
Vas afferens in der Niere des Menschen.
Z. Mikroskopie 53 (1936) 205
23. BENESCH, R.E. and R. BENESCH: Relation between erythrocyte
integrity and sulfhydryl groups.
Arch. Biochem. 48 (1954) 38
24. BERLINER, R.W.: Renal mechanism for potassium excretion.
Harvey Lect. 55 (1959) 141
25. BERLINER, R.W., N.G. GEVINSKY, D.G. DAVIDSON and M. EDEN:
Dilution and concentration of the urine and the
action of antidiuretic hormone.
Amer. J. Med. 24 (1958) 730
26. BERNARD, C. zitiert nach W. LEIBBRAND: Heilkunde, eine
Problemgeschichte der Medizin.
Freiburg 1953, S.364
27. BERNARD, J., J. TANZER, Y. NAJEAN, J. MOULINIER, C. SCIALOM,
J.P. LEVY et M. PETROVER: La forme chronique de
l'anémie hémolytique héréditaire par insuffisance
en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Observa-
tions préliminaires sur une famille française.
Nouv. Rev. franc. hémat. 3 (1963) 465

28. BERNINI, L., U. CARCASSI, B. LATTE, A.G. MOTULSKY, L. ROMEI e M. SINISCALCO: Genetica indagini genetiche sulla predisposizione al favismo: III. Distribuzione delle frequenze geniche per il locus Gd. in Sardegna. Interazione con la malaria e la talassemia al livello popolazionistico.
Accademia Nazionale Dei Lincei (Rome) 29 (1960) 1
29. BERNINI, L., B. LATTE, M. SINISCALCO, S. PIONELLI, U. SPADA M. ADINOLFI and P.L. MOLLISON: Survival of Cr⁵¹-labelled red cells in subjects with thalassemia-trait or glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency or both abnormalities.
Brit. J. hemat. 10 (1964) 171
30. BERNSTEIN, R.E.: The importance of glycolysis to erythrocyte metabolism.
Nature (Lond.) 172 (1953) 911
31. BEUTLER, E.: In vitro studies of the stability of red cell glutathione. A new test for drug sensitivity.
J. clin. Invest. 35 (1956) 690
32. BEUTLER, E.: The hemolytic effect of primaquine and related compounds: A review.
Blood 14 (1959) 103
33. BEUTLER, E., R.J. DERN and A.S. ALVING: The hemolytic effect of primaquine: III. A study of primaquine sensitive erythrocytes.
J. Lab. clin. Med. 44 (1954) 177
34. BEUTLER, E., R.J. DERN and A.S. ALVING: The hemolytic effect of primaquine: IV. The relationship of cell age to hemolysis.
J. Lab. clin. Med. 44 (1954) 439

35. BEUTLER, E., R.J. DERN and A.S. ALVING: The hemolytic effect of primaquine: VI. An in vitro test for sensitivity of erythrocytes to primaquine.
J. Lab. clin. Med. 45 (1955) 40
36. BEUTLER, E., R.J. DERN, C.L. FLANAGAN and A.S. ALVING: The hemolytic effect of primaquine: VII. Biochemical studies of drug-sensitive erythrocytes.
J. Lab. clin. Med. 45 (1955) 286
37. BEUTLER, E. and V.F. FAIRBANKS: Vortrag auf dem Congr. Amer. Soc. Hemat. in Seattle 1961 zitiert nach G. FLATZ Die klinische Bedeutung der hereditären Glukose-6-Phosphatdehydrogenaseinaktivität.
Med. Klin. 59 (1964) 687
38. BEUTLER, E., M.J. ROBSON and BUTTENWIESER: The glutathione instability of drug-sensitive red cells.
J. Lab. clin. Med. 49 (1957) 84
39. BIALESTOCK, D.: The extra-glomerular arterial circulation of the renal tubules.
Anat. Rec. 129 (1957) 53
40. BLACK, D.A. and E.W. EMERY: Tubular secretion of potassium.
Brit. med. Bull. 13 (1957) 7
41. BACKBURNE, E.K. and J. LORBER: Chronic hemolytic anemia due to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.
Proc. roy. Soc. Med. 56 (1963) 505
42. BOCK, H.E., H. NIETH und K. SOLTH: Anämie bei Niereninsuffizienz.
Dtsch. med. Wschr. 87 (1962) 573
43. BOHLE, A.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Struktur des Gefäßpols der Niere.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 43 (1959) 219

44. BOHLE, A.: Zur Morphologie der Niere beim akuten Nierenversagen. in H. SARRE und K. ROTHER: Akutes Nierenversagen. Stuttgart 1962, S.3
45. BOHLE, A. und H.J. KRECKE: Zur Frage der Basalmembran der Glomerulumschlingen in der Niere des Menschen. Virchows Arch. path Anat. 327 (1955) 663
46. BOHLE, A. und H. SITTE: Der juxtaglomeruläre Apparat der Niere. in H.P. WOLFF und F. KRÜCK: Aktuelle Probleme der Nephrologie. Berlin 1966, S.3
47. BOHLE, A. und F. WALVIG: Beitrag zur vergleichenden Morphologie der epitheloiden Zellen der Nierenarteriolen unter besonderer Berücksichtigung der epitheloiden Zellen in den Nieren von Seewasserrischen. Klin. Wschr. 42 (1964) 415
48. BOIVIN, P. et C. GALAND: La synthese du glutathion au cours de l'anémie hémolytique congénitale avec déficit en glutathion réduit. (Déficit congénitale en glutathion- synthetase erythrocytaire.) Nouv. Rev. franc. hémat. 5 (1965) 707
49. BONHOMME, Ch., R. LAGARDE et R. POURHADI: au sujet de la structure du glomérule vasculaire rénal étudié par injection de matières plastiques. Path. et Biol. 9 (1961) 1291
50. BOUSSER, J. et P. BOIVIN: L'anémie hémolytique chronique avec déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase. Méd. Hôp. Paris 115 (1964) 467
51. BOWMAN, W.: On the structure and the use of the Malpighian bodies of the kidney with observations on the circulation through that gland. Philos. Trans.I (1842) 57

52. BOYER, S.H. and J.H. PORTER: Electrophoretic heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase and its relationship of enzyme deficiency.
J. clin. Invest. 41 (1962) 1347
53. BREWER, D.B.: Histological and polarization studies of the brush border of the proximal convoluted tubules of the rat kidney.
Quart. J. micr. Sci. 95 (1954) 23
54. BREWER, G.J., A.R. TARLOV and A.S. ALVING: Methemoglobin reduction test: A new simple in vitro test for identifying primaquine sensitivity.
Bull. Wld. Hlth. Org. 22 (1960) 633
55. BREWER, G.J., A.R. TARLOV and A.S. ALVING: The methemoglobin reduction test for primaquine-type sensitivity of erythrocytes (A simplified procedure for detecting specific hypersusceptibility to drug hemolysis).
J. Amer. med. Ass. 180 (1962) 386
56. BREWER, G.J., A.R. TARLOV and R.K. KELLERMEYER: The hemolytic effect of primaquine. XII. Shortened erythrocyte life span in primaquine-sensitive male negroes in the absence of drug administration.
J. Lab. clin. Med. 58 (1961) 217
57. BRIN, M. and R.H. YONEMOTO: Stimulation of the glucose oxidative pathway in human erythrocytes by methylene blue.
J. Biol. Chem. 230 (1958) 307.
58. BRITTINGER, G., LÖFFLER, G. und K. KÖNIG: Angeborene nicht-sphärocytäre hämolytische Anämie bei familiärem Mangel an DPNH- und TPNH-abhängiger Glutathion-Reduktase der Erythrozyten.
Klin. Wschr. 43 (1965) 427

59. BRODSKY, W.A., W.S. REHM, W.H. DENNIS and G.D. MILLER:
Energetic aspects of tubular water-retention.
Science 121 (1955) 302
60. BROWNE, E.A.: The inheritance of an intrinsic abnormality
of the red blood cell predisposing to drug-
induced hemolytic anemia.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 101 (1957) 115
61. BRUN, C.: Acute anuria
Kopenhagen 1954 S. 64
62. BRUN, C., C. CRONE, H.G. DAVIDSEN, J. FABRICIUS, A. TYBJAERG-
HANSEN, N.A. LARSEN and O. MUNCK: Renal inter-
stitial pressure in normal and in anuric man,
based on wedged renal vein pressure.
Proc. Soc. Exp. Biol. 91 (1956) 199
63. BRUN, C., T. HILDEN, P. IVERSEN and F. RAASCHOU: Acute
renal failure (ischemic anuria).
Ann. Rev. Med. 7 (1956) 250
64. BUCHBORN, E.: Adiuretin und Serumosmolarität.
Klin. Wschr. 34 (1956) 953
65. BUCHBORN, E.: Beurteilung und Behandlung des akuten Nieren-
versagens unter besonderer Berücksichtigung der
Schockniere.
Regensburg.Jahrb. ärztl. Fortbild. 11 (1963) 340
66. BUCHER, O. and E. REALE: Zur elektronenmikroskopischen Un-
tersuchung der juxtaglomerulären Spezialleinrich-
tungen der Niere: I. Mitteilung, Problemstellung
und erste Beobachtungen.
Z. Zellforsch. 54 (1961) 167
67. BUCHER, O. und E. REALE: Zur elektronenmikroskopischen Unter-
suchung der juxtaglomerulären Spezialleinrichtun-
gen der Niere. II. Über die Macula densa des Mit-
telstückes.

- Z. mikrosk. anat. Forsch. 67 (1961) 514
68. BUCHER, O. und E. REALE: Über die Ultrastruktur der juxtaglomerulären Spezialeinrichtungen der Niere.
Anat. Anz. 111 Ergänzungsband (1962) 84
69. BUCHER, O. und E. REALE: Zur elektronenmikroskopischen Untersuchung der juxtaglomerulären Spezialeinrichtungen der Niere. IV. Mitteilung: Die GOORMAGH-TIGH'schen Zellen.
Z. Entwicklungsgesch. 123 (1962) 206
70. BUCHER, O. und E. REALE: Zur elektronenmikroskopischen Untersuchung der juxtaglomerulären Spezialeinrichtungen der Niere. III. Die epitheloiden Zellen der Arteriola afferens.
Z. Zellforsch. 56 (1962) 344
71. BUCHER, O. et B. RIEDEL: L'appareil juxtaglomérulaire du rein.
Bull. anat. 50 (1965) 55
72. BUSSE, K.: Über die Bedeutung der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität in Erythrozyten für die Differentialdiagnose der Anämien.
Blut 9 (1963) 362
73. CALLEN, I.R. and L.R. LIMARZI: Blood and bone marrow studies in renal disease.
Amer. J. clin. Path. 20 (1950) 3
74. CARSON, P.E.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficiency in hemolytic anemia.
Fed. Proc. 19 (1960) 995
75. CARSON, P.E., C.L. FLANAGAN, C. ICKES and A.S. ALVING: Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes.
Science 124 (1956) 484

76. CARSON, P.E., S.L. SCHRIER and C.L. FLANAGAN: Glutathione reductase reacting to DPN- and TPN-system.
Fed. Proc. 16 (1957) 19
77. CASPER, J. and J. SHULMAN: Bilateral cortical necrosis in an infant with favism.
Amer. J. clin. Path. 26 (1956) 42
78. CASTRO, F. de y A. de la PENA: Sobre la estructura y significación de la mácula densa y órgano yuxtaglomerular del riñón humano.
Rev. clin. espan. 46 (1952) 350
79. CEPPELLINI, R.: Blood groups and hematological data as a source of ethnic information.
in C.M. O'CONNOR: Ciba Foundation Symposium on medical biology and etruscan origins.
Boston 1959, S.177
80. CHABANIER, H. et C. LOBO-ONELL: L'uremie.
Paris 1943, S.178
81. CHILDS, B., W. ZINKHAM, E.A. BROWN, E.L. KIMBRO and J.V. TORBERT: A genetic study of a defect in glutathione metabolism of the erythrocyte.
Bull. Johns. Hopk. Hosp. 102 (1958) 21
82. CHURG, J. and E. GRISHMAN: Phase microscope studies of renal glomeruli.
Amer. J. Path. 29 (1953) 199
83. CHURG, J. and E. GRISHMAN: Application of thin sections to the problem of renal pathology.
J. Mt. Sinai Hosp. 24 (1957) 736
84. CLARA, M.: Die arteriovenösen Anastomosen.
Leipzig 1939, S.111

85. COHEN, G. and P. HOCHSTEIN: Glucose-6-phosphate dehydrogenase and detoxication of hydrogen peroxide in human erythrocytes.
Science 134 (1961) 1756
86. CORDES, W.: Experiences with Plasmochin in malaria.
(Preliminary Reports)
15th Ann. Report United Fruit Company (Medical Department) (1926) 66
87. CROWSON, C.N. and R.H. MOORE: Glomerulotubular nephrosis correlated with hepatic lesions.
II. Incidence and morphology of associated kidney and liver lesions in human autopsy material.
Arch. Path. 60 (1955) 73
88. CROWSON, C.N., R.H. MOORE and G. FRKOVICH: Glomerulotubular nephrosis correlated with hepatic lesions.
III. Production of acute glomerulotubular nephrosis in rabbit by means of hepatic surgery.
Arch. Path. 60 (1955) 85
89. CUSHNY, A.R.: The secretion of the urine.
London 1926 S.10
90. DEMOPOULOS, H., G. KALEY and B.W. ZWEIFACH: Response of granular juxtaglomerular cells and tissue mastcells in various experimental states.
Circulation Res. 9 (1961) 845
91. DERN, R.J., E. BEUTLER and A.S. ALVING: The hemolytic effect of primaquine: II. The natural course of the hemolytic anemia and the mechanism of its self-limited character.
J. Lab. clin. Med. 44 (1954) 171

92. DERN, R.J., I.M. WEINSTEIN, G.V. le ROY, D.W. TALMAGE and A.S. ALVING: The hemolytic effect of primaquine: I. The localisation of the druginduced hemolytic defect in primaquine-sensitive individuals. J. Lab. clin. Med. 43 (1954) 303.
93. DEROT, M. et R. ROUDIER: Recherches de microdissection rénale au cours de néphropathies aiguës et chronique. Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris 113 (1962) 1310
94. DESFORGES, J.F. and J.P. DAWSON: The anemia of renal failure. Arch. intern. Med. 101 (1958) 326
95. DIMSON, S.B. and B. McMARTIN zitiert nach G.W. LÖHR und H.D. WALLER: Biochemie und Pathogenese der enzymopenischen hämolytischen Anämien. Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 27
96. DITTRICH, P.v. und H. SARTORIUS: Erfahrungen bei der extrakorporalen Dialyse. III. Mitteilungen: Knochenmarkuntersuchungen über die Normalisierung der Erythropoese bei akuten und chronischen Urämien durch die Hämodialyse. Klin. Wschr. 38 (1960) 534
97. DUESBERG, R. und W. SCHROEDER: Pathophysiologie und Klinik der Kollapszustände. Leipzig 1944
- DUNIHUE? F.W.: Effect of cellophane perinephritis on the granular cells of the juxtaglomerular apparatus. Arch. Path.(Chicago) 32 (1941) 211
99. DUNIHUE, F.W. and W.G. BOLDOSSER: Observations on the similarity of mesangial to juxtaglomerular cells. Lab. Invest. 12 (1963) 1228

100. DUNIHUE, F.W. and B. CANDON: Histologic changes in the renal arterioles of hypertensive rabbits.
Arch. Path. 29 (1940) 777
101. DUNN, J.S., M. GILLESPIE and J.S. NIVEN: Renal lesions in two cases of crush syndrome.
Lancet II (1941) 549
102. DUNN, J.S., A. HAWORTH and N.A. JONES: The pathology of oxalate nephritis.
J. Path. Bact. 27 (1924) 299
103. EARLE, D.P. jr., F.S. BIGELOW, C.G. ZUBROD and C.A. KANE: Studies on the chemotherapy of human malarial: IX. Effect of pamaquine on the blood cells of man.
J. Clin. Invest. 27 (1948) 121
104. EDWARDS, J.G.: Efferent arterioles of glomeruli in the juxtamedullary zone of the human kidney.
Anat. Rec. 125 (1956) 521
105. EHRLICH, W.: Nephritis und Nephrose beim Menschen und im Experiment, nebst einem Beitrag zur funktionellen Struktur der Niere.
Klin. Wschr. 35 (1957) 1149
106. ELIAS, H.: De structura glomeruli renalis.
Anat. Anz. 104 (1957) 26
107. ELIAS, H., A. HOSSMANN, I.B. BARTH and A. SOLMOR: Blood flow in the renal glomerulus.
J. Urol.(Baltimore) 83 (1960) 790
108. EMERSON, C.P., T.H. HAM and W.B. CASTLE: The influence of resonating organic compounds on the preservation of formed elements and of the protein of the blood.
in C.J. POTTHOFF, Wash. D.C.
American National Red Cross 1949 S. 114

109. ENGEL, F.L.: Stoffwechsel im Schock.
Second Conference on Shock and Circulatory
Homeostasis. Josiah Macy jr. Foundation 1952
110. FARQUHAR, M. : Round table A.: Morphological basis of
glomerular ultrafiltration.
Proc. 1. int. Congr. Nephrol. Genève-Evian.
Basel 1960
111. FARQUHAR, M.G., R.L. VERNIER and R.A. GOOD: The applica-
tion of electron microscopy in pathology:
Study of renal biopsy tissue.
Schweiz. med. Wschr. 87 (1957) 501
112. FARUP, P.: zitiert nach BING, J.: Morphological aspects
of the renin-angiotensin-system.
Danish med. Bull. 11 (1964) 24
113. FEGLER, G.: Methemoglobin formation in dilute solutions
of laked erythrocytes and its inhibition by
the "stroma factor".
J. Physiol. (Lond.) 115 (1951) 123
114. FELICE, L. de: L'ipertensione nel coniglio dopo linfostasi
renale.
Arch. de Vecchi Anat. pat. 13 (1949) 723
115. FEYRTER, F.: Über die Endokrinie der menschlichen Niere.
Virchows Arch. path. Anat. 306 (1940) 134
116. FEYRTER, F.: Über die Becherschen Zellhaufen (= intertu-
bulären Zellhaufen der Niere).
Morph. Jb. 88 (1942) 65
117. FEYRTER, F.: Über die peripheren endokrinen (parakrinen)
Drüsen des Menschen.
Wien 1953
118. FICACCI, L.: Emoglobinuria da plasmochina.
Il Policlinico 42 (1935) 136

119. FINE, J.: Lost resistance to bacteria and to bacterial toxins in traumatic shock.
Ann. Surg. 142 (1955) 361
120. FISHER, E.: Correlation of juxtaglomerular granulation, pressor activity, and enzymes of macula densa in experimental hypertension.
Lab. Invest. 10 (1961) 707
121. FLATZ, G.: Die hereditäre Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Inaktivität. Stoffwechselstörung, Hämolysemechanismus und Genetik.
Med. Klin. 59 (1964) 325
122. FLATZ, G.: Die klinische Bedeutung der hereditären Glucose-6-Phosphatdehydrogenaseinaktivität.
Med. Klin. 59 (1964) 687.
123. FOLLI, G., V.E. POLLAK, R.T. REID, C.L. PIRANI and R.M. KARK: Electronmicroscopic studies of reversible glomerular lesions in the adult nephrotic syndrome.
Ann. int. Med. 49 (1958) 775.
124. FOX, C.L. jr. and R. OTTENBERG: Acute hemolytic anemia from the sulfonamides.
J. clin. Invest. 20 (1941) 593
125. FRIDERICI, I. und J. FISCHER: Die Bedeutung der Niere für die Erythropoese bei urämischen Zuständen.
Med. Welt (1959) 758
126. FRITZ, K.W.: Die Elektrolytsteuerung beim akuten Nierenversagen.
Münch. med. Wschr. 105 (1963) 1850
127. FRITZ, W.W.: Die Hämodialyse.
Stuttgart 1966, S.112

128. FRITZSCHE, W., F. GRABISCH und H. FISCHER: Ein einfacher Kreuztest zum Nachweis und zur Charakterisierung der gesteigerten nicht immunologischen Hämolyse.
Folia haemat. (Frankf.) 4 (1960) 3
129. FUCHS, F. und H. POPPER: Über die Gewebsspalten der Niere.
Virchows Arch. path. Anat. 299 (1937) 203
130. GÄNSSLEN, U.: Der feinere Gefäßaufbau gesunder und kranker menschlicher Nieren.
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 47 (1934) 275
131. GAGNE, F.: Dégénérescence hydropique des tubes rénaux et de la travée hépatique après administration de solution de dextrose hypertonique (Deux observations).
Un. méd. Can. 83 (1954) 1017
132. GANT, F.L. and C.F. WINKS jr.: Primaquine sensitive hemolytic anemia complicating diabetic acidosis.
Clin. Res. 9 (1961) 27
133. GASSER, C., E. GAUTIER, A. STECK, R.E. SIEBERMANN und R. OECHSLIN: Hämolytisch-urämische Syndrome: Bilaterale Nierenrindennekrose bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien.
Schweiz. med. Wschr. 85 (1955) 905
134. GINETZINSKY, A.G.: Role of hyaluronidase in the re-absorption of water in renal tubulus: the mechanism of action of the antidiuretic hormone.
Nature (Lond.) 182 (1958) 1218
135. GEHRMANN, G., A. STURM jr. und D. AMELUNG: Favismus in Deutschland.
Dtsch. med. Wschr. 88 (1963) 1865

136. GELISSEN, K., G. FLATZ und M. HASPER: Favismus bei Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Inaktivität (Bericht über drei in Deutschland beobachtete Fälle).
Med. Klin. 59 (1964) 1706
137. GIBSON, Q.H.: The reduction of methemoglobin in red blood cells and studies on the cause of idiopathic methemoglobinemia.
Biochem. J. 42 (1948) 13
138. GLOCK, G.E. and P. McLean: Further studies on the properties and assay of glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase of rat liver.
Biochem. J. 55 (1953) 400
139. GOEDDE, H.W. und E. SCHOEPPF: Pharmakogenetik (Klinische Probleme und biochemisch-genetische Grundlagen).
Med. Klin. 59 (1964) 1853
140. GOLDEN, K.F. and J.T. PRIOR: Glucose nephrosis with renal failure in a patient with Laennec's cirrhosis.
Ann. intern. Med. 39 (1953) 1308
141. GOLLWITZER-MEIER, K.: Der Kreislauf-Kollaps.
Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.
XI. Tagung 1938
142. GOODWIN, W.E. and J.J. KAUFMANN: Renal lymphatics:
II. Preliminary experiments.
J. Urol. (Baltimore) 76 (1956) 702
143. GOORMAGHTIGH, N.: Les segments neuromyoartériels juxta-glomérulaires du rein.
Arch. Biol. 43 (1932) 575
144. GOORMAGHTIGH, N.: Existence of an endocrine gland in the media of renal arteriols.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 42 (1939) 688

145. GOORMAGHTIGH, N.: Le cycle glandulaire de la cellule ando-
crine de l'artériole rénale du lapin.
Arch. Biol. 51 (1940) 293
146. GOORMAGHTIGH, N.: La fonction endocrine des artérioles
rénales. Son rôle dans la pathogénie de
l'hypertension artérielle.
Fonteyn 1944
147. GOORMAGHTIGH, N.: La fonction endocrine des artérioles
rénales et sa signification.
J. Urol. Méd. et Chir. 57 (1951) 467
148. GOORMAGHTIGH, N. and K.S. GRIMSON: Vascular changes in
renal ischemia cell mitosis in the media of
arteries.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 42 (1939) 277
149. GREENBERG, M.S. and H. WONG: Studies on the destruction
of glutathione-unstable red blood cells.
J. Lab. clin. Med. 57 (1961) 733
150. GRIGNANI, F., D. CORNICCHI und C. MAXIA: Auftreten der
Glucose-6-Phosphatdehydrogenaseaktivität in
Erythrozyten mit Mangel an diesem Enzym durch
Inkubation des Hämolysates mit Stromata von
normalen roten Blutkörperchen.
Klin. Wschr. 38 (1960) 1171
151. GROLLMAN, A.: Acute renal failure.
Amer. lect. series 192 (Springfield) 1954
152. GROSS, R.T., R.E. HURWITZ and P.A. MARKS: An hereditary
enzymatic defect in erythrocyte metabolism:
glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.
J. clin. Invest. 37 (1958) 1176

153. GROSS, R., H. NIETH und E. MAMMEN: Blutungsbereitschaft und Gerinnungsstörungen bei Urämie.
Klin. Wschr. 36 (1958) 107
154. GROSSE-BROCKHOFF, F.: Einführung in die pathologische Physiologie.
Berlin 1950, S. 161
155. S. 235
156. S. 251
157. S. 448
158. S. 449
159. S. 451
160. S. 452
161. S. 453
162. S. 456
163. S. 176
164. GUBLER, J.P. et T. CAULET: Microangiopathie thrombotique artériolo-capillaire du rein.
Arch. Anat. Path. 8 (1960) 325
165. GUEST, G.M. and S. RAPOPORT: Physiol. Rev. 21 (1941) 410
zitiert nach G.W. LÖHR: Glukose-Stoffwechsel der Roten Blutzellen.
Series haemat. 10 (1965) 1
166. GURNEY, C.W.: Erythropoietin, erythropoiesis and the kidney.
J. Amer. med. Ass. 175 (1960) 1828
167. HALL, B.V.: Studies of normal glomerular structure by electron microscope.
Proc. annual Conf. on the nephrotic syndrome 5 (1953) 1
168. HALL, B.V.: Further studies of the normal structure of the renal glomerulus.
Proc. annual Conf. on the nephrotic syndrome 6 (1955) 1

169. HALL, B.V.: The protoplasmatic basis of glomerular ultra-filtration.
Amer. Heart J. 54 (1957) 1
170. HAMILTON, H.E., R.F. SHEETS and E.L. DeGOWIN: Studies with inagglutinable erythrocyte counts:
II. Analysis of mechanism of Cooley's anemia.
J.clin. Invest. 29 (1950) 714
171. HARTROFT, P.M.: Juxtaglomerular cells as the source of renin. in H.P. WOLFF und F. KRÜCK: aktuelle Probleme der Nephrologie.
Berlin 1966, S.18
172. HARTROFT, P.M. and L.N. NEWMARK: Electron microscopy of renal juxtaglomerular cells.
Anat. Rec. 139 (1961) 185
173. HATT, P.Y.: Cytophysiologie. Activité sécrétoire de la paroi des artérioles rénale. Démonstration cyto-logique au cours de l'ischémie rénale expérimentale.
C. R. S. Acad. Sci. 252 (1961) 1851
- 173a.HATT, P.Y., Y. ALLAIRE, G. BERJAL, J. CHAUVEAU, M. DUOJAKOVIC, H. KERNEC, B. CLUZEL, J. GROSSETÊTE et H. GUILLEMONT: L'appareil juxtaglomérulaire dans l'hypertension artérielle expérimentale.
Rev. franc. d'études clin. et biol. 8 (1963)358
- 173b.HATT, P.Y. et A. DONCHEFF: Contribution de la microscopie électronique à l'étude du mécanisme de l'hypertension artérielle expérimentale d'origine rénale chez le rat.
Arch. des Maladies du Cœur 5 (1959) 490

- 173c. HATT, P.Y., M. DUOJAKOWIC, P. CORNET et J. GROSSETETE:
Contribution de la microscopie électronique à
l'étude du mécanisme de l'hypertension arté-
rielle expérimentale d'origine rénale.
II. L'ischémie rénale chez le lapin.
Path. et Biol. 10 (1962) 23
174. HATT, P.Y., F. PERCHERON, Y. ALLAIRE, H. KERNEC, Y. LAFON,
B. ROQUES, J. GROSSETETE et H. GUILLEMONT:
Contribution de la microscopie électronique à
l'étude du mécanisme de l'hypertension arté-
rielle expérimentale d'origine rénale.
III. Le rein dans la surcharge en désoxycorti-
costerone chez le rat.
Path. et Biol. 11 (1963) 417
175. HEIDENHAIN, R.: Versuche über den Vorgang der Harnabson-
derung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 9 (1874) 1
176. HEINTZ, R.: Nierenfibel für Klinik und Praxis
Stuttgart 1964 S.1
- | | |
|------|-------|
| 177. | S.3 |
| 178. | S.5 |
| 179. | S.6 |
| 180. | S.7 |
| 181. | S.8 |
| 182. | S.99 |
| 183. | S.20 |
| 184. | S.21 |
| 185. | S.63 |
| 186. | S.81 |
| 187. | S.82 |
| 188. | S.96 |
| 189. | S.97 |
| 190. | S.98 |
| 191. | S.99 |
| 192. | S.108 |

193. HEINTZ, R.: Nierenfiebel für Klinik und Praxis.
Stuttgart 1964, S.117
194. S.215
195. S.216
196. S.218
197. S.231
198. S.232
199. HEINTZ, R., F. GÖRLITZ und E.SCHNEIDER: Untersuchungen
über die renale Harnstoff- und Inulinausscheidung
bei akutem Harnstoffanstieg im Serum.
Klin. Wschr. 34 (1956) 1227
200. HEINTZ, R., H. LOSSE und H. BARTH: Die Differentialdiagnose
und Therapie der Urämie bei akuter Nephrose
und bei akuter diffuser Glomerulonephritis.
Ärztl. Forsch. 7 (1953) 401
201. HESS, R. and F. GROSS: Glucose-6-phosphate dehydrogenase
and renin in kidneys of hypertensive or adrenalectomized rats.
Amer. J. Physiol. 197 (1959) 869
202. HESS, R. and A.G.E. PEARSE: Mitochondrial alpha-glycerophosphate
dehydrogenase activity of juxtaglomerular cells in experimental hypertension
and adrenal insufficiency.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106 (1961) 895
203. HOCKWALD, R.S., J. ARNOLD, C. CLAYMAN and A.S. ALVING:
Status of Primaquine: IV. Toxicity of primaquine
in negroes.
J. Amer. med. Ass. 149 (1952) 1568
204. HOFF, F.: Klinische Physiologie und Pathologie.
Stuttgart 1962, S.123

205. HOLTMEIER, H.J., O. SPÜHLER, A. BÜHLMANN und A. LABHART:
Der Einfluß der Carboanhydrase-Hemmung auf die
Niere im Tierversuch.
Helv. med. Acta 20 (1953) 328
206. HORECKER, B.L. and P.Z. SMYRNIOTIS: Purification and
properties of yeast transaldolase.
J. biol. Chem. 193 (1951) 371
207. HORECKER, B.L., P.Z. SMYRNIOTIS, H.H. HIATT and P.A. MARKS:
Tetrose phosphate and the formation of sedo-
heptulose diphosphate.
J. biol. Chem. 212 (1955) 827
208. HORN, H.D.: Die spektro-photometrische Messung der
Glutathion-Reduktase. in H.U. BERGMAYER:
Methoden der enzymatischen Analyse.
Weinheim 1962, S.875
209. HUENNEKENS, F.M., R.W. CAFFREY, R.E. BASFORD and B.W.
GABRIO: Erythrocyte metabolism: IV. Isolation
and properties of methemoglobin reductase.
J. biol. Chem. 227 (1957) 261
210. HUNZIKER, A. und R. OECHSLIN: Zur pathologischen Anatomie
und Pathogenese der thrombotischen Mikroangio-
pathie.
Beitr. path. Anat. 117 (1957) 456
211. JACOBS, H.S. and J.H. JANDL: Effect of membrane sulphydryl
deficiency on the shape and survival of red
cells.
Clin. Res. 9 (1961) 162
212. JACOBSON, L.O., E. GOLDWASSER, W. FRIED and L.F. PEZAK:
Role of the kidney in erythropoiesis.
Nature (Lond.) 179 (1957) 633

213. JANDL, J.H., L.K. ENGLE and D.W. ALLEN: Oxidative hemolysis and precipitation of hemoglobin: I. Heinz body anemias as an acceleration of red cell aging.
J. clin. Invest. 39 (1960) 1818
214. JONES, D.B.: Inflammation and repair of the glomeruli.
Amer. J. Anat. 27 (1951) 991
215. JUTZLER, G.A.: Beitrag zur Morphologie des juxtaglomerulären Apparates bei Drosselungshochdruck.
Frankf. Z. Path. 67 (1956) 177
216. JUTZLER, G.A.: Akute Urämie durch akutes Nierenversagen oder Harnabflußstörungen.
Urologe 1 (1962) 52
217. KAISERLING, H. und T.SOOSTMEYER: Nierenlymphgefäßsystem.
Wien. klin. Wschr. 50 (1939) 1113
218. KASBEKAR, D. and A. SREENIVASAN: Biosynthesis of glutathione by rat erythrocytes.
Biochem. J. 72 (1959) 389
219. KELLERMEYER, R.W., A.R. TARLOV, G.J. BREWER, P.E. CARSON and A.S.ALVING: The hemolytic effect of therapeutic drugs: Clinical considerations of the primaquine-type hemolysis.
J. Amer. med. Ass. 180 (1962) 388
220. KELLERMEYER, R.W., A.R. TARLOV, S.L. SCHRIER and A.S.ALVING: Hemolytic effect of commonly used drugs on erythrocytes deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase.
J. Lab. clin. Med. 52 (1958) 827
221. KELLERMEYER, R.W., A.R. TARLOV, S.D. SCHRIER, P.E. CARSON and A.S. ALVING: The hemolytic effect of primaquine: XIII. Gradient susceptibility to hemolysis of primaquine-sensitive erythrocytes.
J. Lab. clin. Med. 58 (1961) 225

222. KIESE, M., C. SCHNEIDER und H.D. WALLER: Hämoglobin-Reduktase.
(Kinetik der Hämoglobinbildung XIV.)
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol.
231 (1957) 158
223. KIESE, M. und H.D. WALLER: Die Stoffwechselvorgänge in roten
Blutzellen bei der Hämoglobinbildung durch den
Kreisprozess Phenylhydroxylamin-Nitrosobenzol.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol.
211 (1950) 345
224. KIMBRO, E.L. jr., M.V. SACHS and J.V. TORBERT: Mechanism of
the hemolytic anemia induced by nitrofurantoin
(Furadantin^R).
Bull. Johns Hopkins Hosp. 101 (1957) 245
225. KINOSHITA, Y. and S. FUJISAKI: Elektron microscopic studies
of the glomerulus.
Acta med. Biol. Nigata 11 (1963) 15
226. KIRKMAN, H.N. and E.M. HENDRICKSON: Sex-linked electropho-
retic difference in glucose-6-phosphate dehydro-
genase.
Amer. J. hum. Genet. 15 (1963) 241
227. KIRKMAN, H.N. and H.D. RILEY: Studies on a family with
congenital nonspherocytic hemolytic anemia:
Studies on an family with a qualitative defect in
glucose-6-phosphate dehydrogenase.
Amer. J. Dis. Child. 102 (1961) 313
228. KIRKMAN, H.N., J.M. ROSENTHAL, E.R. SIMON, P.E. CARSON and
A.G. BRINSON: "Chicago I" variant of glucose-6-
phosphate dehydrogenase in congenital hemolytic
disease.
J. Lab. clin. Med. 63 (1964) 715

229. KIRKMAN, H.N., F. SCHETTINI and B.M. PICKARD: Medi-
terranean variant of glucose-6-phosphate dehy-
drogenase.
J. Lab. clin. Med. 63 (1964) 726
230. KLEINHAUER, E. and K. BETKE: Elution procedure for the
demonstration of methemoglobin in red cells of
human blood smears.
Nature (Lond.) 199 (1963) 1196
231. KLOTZSCH, H. und H.U. BERGMAYER: Die Methode zur GSH-
und GSSG-Bestimmung. in H.U. BERGMAYER: Metho-
den der enzymatischen Analyse.
Weinheim 1962, S.363
232. KNUTSEN, C.A. und G.J. BREWER: Der Mikro-Methämoglobin-
Reduktionstest zum Nachweis der Glukose-6-Phos-
phat-Dehydrogenase-aktivitätsminderung. (Ein ein-
faches, außerhalb eines Labors brauchbares Ausle-
severfahren.)
Amer. J. clin. Path. 45 (1966) 82
233. KORNBERG, A. and B.L. HORECKER: Glucose-6-phosphate dehy-
drogenase. in Methods in enzymology.
New York, 1955, Acad. Press Vol. I
234. KOSUGI, T.: Beiträge zur Morphologie der Nierenfunktion
I. Das Granuloid.
Beitr. path. Anat. 77 (1927) 1
235. KRAMER, K.: Das akute Nierenversagen im Schock. in K.D.
BOCK: Schock, Pathogenese und Therapie.
Berlin 1962, S.149
236. KRAMER, K.: Mitteilung. in H. SARRE und K. ROTHER:
Akutes Nierenversagen.
Stuttgart 1962, S.55

237. KRAMER, K. und P. DEETJEN: Beziehungen des O_2 -Verbrauchs der Niere zu Durchblutung und Glomerulusfiltrat bei Änderung des arteriellen Drucks.
Pflügers Arch. Physiol. 271 (1960) 782
238. KRAMER, K. und P. DEETJEN: Hämorrhagischer Schock und akutes Nierenversagen. in H. SARRE und R. ROTHER: Akutes Nierenversagen.
Stuttgart 1962, S.44
239. KRAMER, K. und K.J. ULLRICH: Aktiver Ionentransport und Lokalisation des Stofftransports in der Niere.
Nierensymposium Göttingen 1959, Stuttgart 1960
240. KRIMSKY, I. and E. RACKER: Glutathione, a prosthetic group of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase.
J. biol. Chem. 198 (1952) 721
241. KROON, D.B.: Origin of the PAS-positive granulated E-cells of the juxta-glomerula apparatus.
Acta Anat. 41 (1960) 138
242. KRÜCK, F.: Das Renin-Angiotensin-System. in H.P. WOLFF und F. KRÜCK: Aktuelle Probleme der Nephrologie.
Berlin 1966, S.55
243. KRUH, J. and H. BORSOOK: Hemoglobin synthesis in rabbit reticulocytes in vitro.
J. biol. Chem. 220 (1956) 905
244. KUHLGATZ, G.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der "reflektorischen Anurie".
Naunyn Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol. 217 (1953) 162
245. KUHN, W.: Haarnadelgegenstromprinzip als Grundlage der Harnkonzentrierung in der Niere.
Klin. Wschr. 37 (1959) 997

246. KURTZ, S.M.: The electron microscopy of the developing human renal glomerulus.
Exp. cell. Res. 14 (1958) 355
247. KURTZ, S.M. and J.F.A. McMANUS: A reconsideration of the development structure and disease of the human renal glomerulus.
Amer. Heart J. 58 (1959) 357
248. LAND, K.: Physiologische Chemie der Blutzellen. Der Stoffwechsel der Erythrozyten.
Handbuch der gesamten Hämatologie I, 1 (1957) 280
249. LANDIES, E.M.: Capillary pressure and capillary permeability.
Physiol. Rev. 14 (1934) 404
250. LAPP, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Funktion des Nierenmarks der Ratte.
Verh. dtsch. path. Ges. 44 (1960) 294
251. LAPP, H. und A. NOLTE: Vergleichende elektronenmikroskopische Untersuchungen am Mark der Rattenniere bei Harnkonzentrierung und Harnverdünnung.
Z. Path. 71 (1962) 617
252. LARIZZA, P.: Enzymopenische hämolytische Anämien.
Z. klin. Med. 156 (1960) 287
253. LARIZZA, P., P. BRUNETTI e P. GRIGNANI: Anemie Emolitiche Enzimopeniche.
Arch. Haemat. (Pavia) 45 (1960) 1, 129
254. LATTI, H., K. BENCOSME, M. KNIGGE and S.C. MADDEN: Extracellular compartments in renal tubules associated with polyuria from glucose imbibition.
Lab. Invest. 11 (1962) 569

255. LATTA, H., A.O. MANNSBACH and G.C. MADDEN: The centrolobular region of the glomerulus studied by electron microscopy.
J. Ultrastruc. Res. 4 (1960) 455
256. LATTA, H. and A.B. MAUNSBACH: The juxtaglomerular apparatus as studied electron microscopically.
New York, Acad. Press 6 (1962) 547
257. LINNEWEH, F. und U. STAVE: Hyperphosphatämie als Symptom tubulärer Insuffizienz.
Klin. Wschr. 34 (1956) 1024
258. LÖHR, G.W.: Die enzymopenischen Erythropathien.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70 (1964) 495
259. LÖHR, G.W.: Glukosestoffwechsel der roten Blutzellen.
Series Hämat. 10 (1965) 1
260. LÖHR, G.W., P.BAUM und G. KAMM: Toxische hämolytische Anämien.
Med. Klin. 58 (1963) 2111
261. LÖHR, G.W. und H.D. WALLER: Hämolytische Erythrocytopathie durch Fehlen von Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase in roten Blutzellen als dominant vererbliche Krankheit.
Klin. Wschr. 30 (1958) 865
262. LÖHR, G.W., und D.D. WALLER: Biochemie und Pathogenese der enzymopenischen hämolytischen Anämien.
Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 27, 87
263. LÖHR, G.W. und H.D. WALLER: Spektro-photometrische Methode der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Bestimmung.
in H.U. BERGMAYER: Methoden der enzymatischen Analyse.
Weinheim 1962, S.744

264. LÖHR, G.W. und H.D. WALLER: Eine neue enzymopenische hämolytische Anämie mit Glutathion-Reduktase-Mangel.
Med. Klin. 57 (1962) 1521
265. LÖHR, G.W. und H.D. WALLER: Biochemie und Pathogenese erblicher hämolytischer Anämien mit Enzymdefekten im Hexosemonophosphat-Zyklus.
Nova Acta Leopoldina N.F. 26 (1963) 143
266. LÖHR, G.W. und H.D. WALLER: Pharmakogenetik und Präventivmedizin.
Stuttgart 1966, S.19
267. S.26
268. LÖHR, G.W., H.D. WALLER und O. KARGES: Quantitative Fermentbestimmungen in roten Blutzellen.
Klin. Wschr. 35 (1957) 871
269. LÖHR, G.W., H.D. WALLER, O. KARGES, B. SCHLEGEL und A.A. MÜLLER: Zur Biochemie der Alterung menschlicher Erythrozyten.
Klin. Wschr. 36 (1958) 1008
270. LOGE, J.P., R.D. LANGE and C.V. MOORE: Characterization of the anemia associated with chronic renal insufficiency.
Amer. J. Med. 24 (1958) 4
- LO1. LOHMANN, K.: Beitrag zur enzymatischen Umwandlung von synthetischem Methylglyoxal in Milchsäure.
Biochem. Z. 254 (1932) 332
272. LONDON, J.M. and H. SCHWARZ: Erythrocyte metabolism. The metabolic behaviour of the cholesterol of human erythrocytes.
J. clin. Invest. 32 (1953) 1248

273. LONDON, J.M., D. SHEMIN and D. RITTENBERG: Synthesis of heme in vitro by the immature nonnucleated mammalian erythrocyte.
J. biol. Chem. 183 (1950) 749
274. LONGLEY, J.B., W.G. BANFIELD and C.C. BRINDLEY: Structure of the rete mirabile in the kidney of the rat as seen with the electron microscope.
J. biophys. biochem. Cytol. 7 (1960) 103
275. LUCIANO, L., O. BUCHER und E. REALE: Über die Granula intramitochondrialia.
Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 123 (1963) 543
276. LUDWIG, C.: Niere und Harnbereitung. in E. WAGNER: Handbuch der Physiologie. 2 (1844) 628
277. LUDWIG, C.: Lehrbuch der Physiologie des Menschen.
Leipzig 1856, S.238
278. LUETSCHER, H.A. and R.H. CURTIS: Observations on the sodium-retaining corticoid (aldosterone) in human urine.
Yearbook Endocr. 1954/55, S.191
279. LULLIES, H.: Vegetative Physiologie.
Köln 1963, S. 9
280. LYNCH, M.J.: Nephrose und Fettembolie bei akuter hämorrhagischer Pankreatitis.
Arch. intern. Med. 94 (1954) 709
281. LYNCH, M.J. and S.ST. RAPHAEL: The nature of diabetic (Kimmelstiel-Wilson) glomerulosclerosis.
Diabetes 6 (1957) 488
282. LYON, M.F.: Gene action in the X-chromosome of the mouse.
Nature (Lond.). 190 (1961) 372

283. LYON, M.F.: Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome.
Amer. J. hum. Genet. 14 (1962) 135
284. MARCOLONGO, F.: Favismo in antichita.
Ric. Prog. med. 15 (1953) 1
285. MARKS, P.E.: in H.E. SUTTON: Trans. 1th Conf. Genetics.
(Josiah Macy, jr. Foundation)
New York 1959, S.199
286. MARKS, P.A., J. BANKS and R.T. GROSS: Glucose-6-phosphate dehydrogenase thermostability in leukocytes of Negroes and Caucasians with erythrocyte deficiency of this enzyme.
Biochem. biophys. Res. Commun. 1 (1959) 199
287. MARKS, P.A., J. BANKS and R.T. GROSS: Genetic heterogeneity glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency.
Nature (Lond.) 194 (1962) 454
288. MARKS, P.A., R.T. GROSS and R.E. HURWITZ: Gene action in erythrocyte deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase: tissue enzyme-levels.
Nature (Lond.). 183 (1959) 1266
289. MARKS, P.A., A.B. JOHNSON and E. HIRSCHBERG: Effect of age on the enzyme activity of human erythrocytes.
Proc. Nat. Acad. Sci. 44 (1958) 529
290. MARKS, P.A., A. SZEINBERG and J. BANKS: Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase of normal and mutant human subjects. Properties of the purified enzyme.
J. biol. Chem. 236 (1961) 10
291. MARSHALL, E.K. and S.L. VICKERS: The mechanism of the elimination of phenolsulphonphthalein by the kidney - a proof of reaction by the convoluted tubules.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 34 (1923) 1

292. MAYERSON, H.S.: Lymphatic system with particular reference to the kidney.
Surg. Gynec. Obstet. 116 (1963) 259
293. McCREA, L.E.: Formation of uric acid calculi during chemotherapy for leucemia.
J. Urol. (Baltimore) 73 (1955) 29
294. MCGREGOR, L: The finer histology of the normal glomerulus.
Amer. J. Path. 5 (1929) 545
295. McKEE, R.W.: Biochemistry and metabolism of malarial parasite, in parasite infections in man.
Columbia University Press.
New York 1951, S.114
296. MEISTER, H.: Glomerulonephrose bei Lebercirrhose.
Frankf. Z. Path. 71 (1961) 348
297. MELNICK, P.J.: Acute interstitial nephritis.
Arch. Path. 36 (1947) 499
298. MENEFEE, M.G., C.B. MUELLER, A.L. BELL and J.K. MYERS:
Transport of globin by the renal glomerulus.
J. exp. Med. 120 (1964) 1129
299. MENEFEE, M.G., C.B. MUELLER, T.B. MILLER, J.K. MYERS and A.L. BELL: Experimental studies in acute renal failure.
J. exp. Med. 120 (1964) 1139
300. MERRILL, J.P.: The use of the artificial kidney in the treatment of uremia.
Bull. N.Y. Acad. Med. 28 (1952) 523
301. MERRILL, J.P.: The treatment of renal failure.
New York 1955, S.412

302. MERRILL, J.P.: Acute renal failure. in D.A. BLACK: Renal disease.
Oxford 1962, S.302
303. MERRILL, J.P.: Acute renal failure. in M.B. STRAUSS and L.G. WELT: Diseases of the kidney.
Boston 1963, S.445
304. MIESCHER, P.A., J. JAVID und A. BRAVERMAN: Diagnose hämolytischer Anämien.
Internist 7 (1966) 278
305. MILLER, F. und A. BOHLE: Vergleichende licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Basalmembran der Glomerulumkapillaren der Maus bei experimentellem Nierenamyloid.
Klin. Wschr. 34 (1956) 1204
306. MILLS, G.C.: Glutathione peroxidase and the destruction of hydrogen peroxide in animal tissues.
Arch. Biochem. 86 (1960) 1
307. MILLS, G. and H.T. RANDALL: Hemoglobin catabolism: II. The protection of hemoglobin from oxidative breakdown in the intact erythrocyte.
J. biol. Chem. 232 (1958) 589
308. MÖLLENDORF, W.v.: Der Exkretionsapparat. in Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen .
Berlin 1930 VII/1, S.143
309. MOHLER, D.N. and W.J. WILLIAMS: The effect of phenylhydrazine on the ATP of normal and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient blood.
J. clin. Invest. 40 (1961) 1735
310. MOHR, H.J.: Die Bedeutung körpereigener Farbstoffe bei akutem Nierenversagen. in H. SARRE und K. ROTHER: Akutes Nierenversagen.
Stuttgart 1962, S.75

311. MORE, R.H. and G.L. DUFF: The renal arterial vasculature in man.
Amer. J. Path. 27 (1951) 95
312. MOTULSKY, A.G.: Metabolic polymorphism and the role of infectious diseases in human evolution.
Hum. Biol. 32 (1960) 28
313. MOTULSKY, A.G.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, hemolytic disease of the newborn and malaria.
Lancet I (1961) 1168
314. MOTULSKY, A.G. and J.M. CAMPBELL zit. nach E. BEUTLER: Drug induced hemolytic anemia. in STANBURY, WYNGARDEN, FREDRICKSON: The metabolic basis of inherited disease.
Boston 1960
315. MOTULSKY, A.G., J.M. CAMPBELL and J.M. KRAUT: Population genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency of the red cell. in B.S. BLUMBERG: Proc. Conf. on genetic polymorphism and geographic variations in diseases.
New York 1961, S.159
316. MOTULSKY, A.G., J.M. KRAUT, W.T. THIEME and D.F. MUSTO: Biochemical genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.
Clin. Res. 7 (1959) 89
317. MOVAT, H.Z., D.D. MCGREGOR and J.W. STEINER: Studies of nephrotoxic nephritis: II. The fine structure of the glomerulus in acute nephrotoxic nephritis of dogs.
Amer. J. clin. Path. 36 (1961) 306

318. MOWRY, R.W. and J.C. MORARD: The distribution of acid mucopolysaccharides in normal kidneys, as shown by the alcian blue-Feulgen (Ab-F) and alcian blue-periodic acid-Schiff (Ab-PAS) stains.
Amer. J. Path. 33 (1957) 620
319. MUELLER, C.B.: The structure of the renal glomerulus.
Amer. Heart J. 55 (1958) 304
320. MUELLER, C.B., A.D. MASON and D.G. STOUT: Anatomy of the glomerulus.
Amer. J. Med. 18 (1953) 267
321. MURPHY, J.R.: Erythrocyte metabolism: II. Glucose metabolism and pathway.
J. Lab. clin. Med. 55 (1966) 286
322. MURPHY, J.J., M.M. MYINT, W.H. RATTNER, R. KLAUS and J. SHALLOW: The lymphatic system of the kidney.
J. Urol. (Baltimore) 80 (1958) 1
323. NAKAO, N., T. NAKAO, S. YAMAZO and H. YOSHIKAWA: Adenosine triphosphate and shape of erythrocytes.
J. Biochem. 49 (1961) 487
324. NEWTON, W.A. jr. and J.C. BASS: Glutathione sensitive chronic nonspherocytic hemolytic anemia.
Amer. J. Dis. Child. 96 (1958) 501
325. NOLTENIUS, H.: Histologische Befunde an Nierenpunktaten zur Rückbildung des akuten Nierenversagens.
in H. SARRE und K. ROTHER: Akutes Nierenversagen. Stuttgart 1962, S.27
326. NOLTENIUS, H.: Mitteilungen in H. SARRE und K. ROTHER: Akutes Nierenversagen.
Stuttgart 1962, S.37
327. NOLTENIUS, H. und P. v.DITTRICH: Atlas der Nierenbiopsie.
Stuttgart 1962, S.68

328. NOVIKOFF, A.B.: Lysosomes and related particles.
In J. BRACHET and A.E. MIRSKY: The cell,
biochemistry, physiology and morphology.
New York Acad. Press 1961, II, p.424
329. NUNES, M.A.: Nierenveränderungen bei den akuten Formen
der Hepatitis und der portalen Lberzirrhose.
Acta neuroveg. (Wien) 4 (1952) 423
330. OBERLING, G.: L'existence d'une housse neuro-musculaire
au niveau des artères glomérulaire de l'homme.
C.R. Soc. Biol. (Paris) 184 (1927) 1200
331. OBERLING, D., A. GAUTIER et W. BERNARD: La structure des
capillaires glomérulaires vue au microscope
électronique.
Press. med. 59 (1951) 938
332. OBERLING, D. et P.Y. HATT: Étude de l'appareil juxtaglomé-
rulaire du rat au microscope électronique.
Ann. Anat. Path. 5 (1960) 441
333. OBERLING, C. et P.Y. HATT: Ultrastructure de l'appareil
juxtaglomérulaire du rat.
C.R. Acad. Sc. 250 (1960) 929
334. OKKELS, H.: La zone angiotrope du segment III du tube
urinaire des mammifères. Observations cytologiques
de la région dénommée "macula densa" de l'appa-
reil urinaire.
Bull. Histol. Techn. micr. 27 (1950) 145
335. OLIVER, J.: New directions in renal morphology: a method,
its results and its future.
Harvey Lect. 40 (1944/45) 102
336. OLIVER, J.: The morphological aspects of renal disease.
In D.A. BLACK: Renal disease.
Oxford 1962, S. 94

337. OORT, M., J.A. LOOS and H.K. PRINS: Hereditary absence of reduced glutathione in the erythrocytes - a new clinical and biochemical entity?
Vox Sang. Basel 6 (1961) 370
338. OLIVER, J., M. MacDOWELL and A. FRACY: The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury. Renal ischemia, nephrotoxic damage and ischemic episode.
J. clin. Invest. 30 (1951) 1305
339. PAERSON, H.A. and W. McFARLAND: Erythrokinetic studies in heterozygous thalassemia.
Clin. Res. 8 (1960) 214
340. PALMA, M.D.: Considerazioni sulla plasmachinoterapia della malaria.
Rif. med. 44 (1928) 753
341. PANIZON, F. und C. VULLO: Effekt der Fava-Bohnen- und Primaquineverabreichung auf Glukose-6-Phosphat Dehydrogenase, Gr⁵¹-markierte Erythrozyten.
Hemat. Arch. ital. (Pavia) 47 (1962) 205
342. PANIZON, F. e F. ZACHELLO: Studie di duo casi familiari con anemia emolitica cronica e difetto di glucose-6-fosfato deidrogenasi.
Acta paediat. lat. (Reggio Emilia) 15 (1962) 257
343. PAPPENHEIMER, I.R.: Über die Permeabilität der Glomerulummembran in der Niere.
Klin. Wschr. 33 (1955) 362
344. PAPPER, S.: The kidney in liver disease. in M.B. STRAUSS and L.G. WELT: Disease of the kidney.
Boston 1963, S.841

345. PARRY, W.L., J.A. SCHAEFER and C.B. MUELLER: Experimental studies of acute renal failure. I. The protective effect of Mannitol.
J. Urol. (Baltimore) 89 (1963) 1
346. PEARSE, D.C.: Electron microscopy of the vascular bed of the kidney cortex.
Anat. Rec. 121 (1955) 701
347. PEARSE, A.G.E.: Extension of the limits of cellular pathology. The role of enzyme histochemistry.
J. clin. Path. 11 (1958) 520
348. PEARSE, D.C., R.F. BAKER and O. WARREN: Electron microscopy of the kidney.
Univ. South Calif. med. Bull. 2 (1950) 9
349. PETER, K.: Untersuchungen über Bau und Entwicklung der Niere.
Jena 1909
350. PEZOLD, F.A.: Die Funktion der Leber. in F. MÜLLER, O. SEIFERT und H. v.KRESS: Medizinisch-klinische Diagnostik.
München 1962, S.199
351. PEZOLD, F.A. und M. KESSEL: Das akute Nierenversagen.
Internist 1 (1960) 85
352. PILLEMER, C.: The properdin-system and immunity.
Science 120 (1954) 279
353. PITTS, R.F.: Physiology of the kidney and body fluids.
Year Book Med. Publ. Incorp. Chikago 1963
354. POLICARD, A., A. COLETT et L. GILFILLAN-RALYTE: Etude au microscope électronique de la "Bordure en brosse" du tube urinaire des mammifères.
C.R. Acad. Sci. (Paris) 239 (1954) 936

355. PONFICK, E.: Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Transfusion.
Virchows Arch. path. Anat. 62 (1875) 273
356. PORTER, J.H., S.H. BOYER, E.J. WATSON-WILLIAMS, A. ADAM, A. SZEINBERG and M. SINISCALCO: Variation of glucose-6-phosphate dehydrogenase in different populations.
Lancet I 1964, S.895
357. PRINS, H.K., M. OORT, J.A. LOOS, C. ZÜRCHER and T. BECKERS: Hereditary absence of glutathione in the erythrocytes. Biochemical, hematological and genetical studies.
Proc. 9th Congr. Europ. Soc. Haemat. Lisbon 1963
358. FUTOIS, J.: Structure et ultrastructure rénal. Aspects normaux et pathologiques. La ponction-biopsie du rein.
Paris 1959
359. RACKER, E.: Spectrophotometric measurement of hexokinase and phosphohexokinase activity.
J. biol. Chem. 167 (1947) 843
360. RACKER, E.: The mechanism of action of glyoxalase.
J. biol. Chem. 190 (1951) 685
361. RALL, T.W. and A.L. LEHNINGER: Glutathione reductase of animal tissues.
J. biol. Chem. 194 (1952) 119
362. RAMOT, B., A. SZEINBERG, A. ADAM, Ch. SHEBA and D. GAFNI: A study of subjects with erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: investigation of platelet enzymes.
J. clin. Invest. 38 (1959) 1659

363. RANDEKATH, E. und A. BOHLE: Die Pathomorphologie der Nierenausscheidung. in BUCHNER, LETTERER, ROULET: Handbuch der allgemeinen Pathologie. Berlin 1959 V/2 S.222
364. RAPOPORT, S.: Dimensional osmotic and chemical changes of erythrocytes in stored blood. J. clin. Invest. 26 (1947) 591
365. RAPOPORT, S.M.: Medizinische Biochemie. Berlin 1964, S.294
366. RAPOPORT, S. and J. LUEBERING: The formation of 2,3-diphosphoglycerate mutase. J. biol. Chem. 183 (1950) 507
367. RAPOPORT, S. and J. LUEBERING: Glycerate 2,3-diphosphatase. J. biol. Chem. 189 (1951) 683
368. RAPOPORT, S. and D. SCHEUCH: Glutathione stability and pyrophosphatase activity in reticulocytes: direct evidence for the importance of glutathione for the enzyme status in intact cells. Nature (Lond.) 186 (1960) 967
369. RAPOPORT, S.: Reifung und Alterungsvorgänge in Erythrozyten. Folia haemat. (Leipzig) 78 (1962) 96, 364
370. RATHER, L.J.: Filtration, resorption and excretion of protein by the kidney. Medicine (Baltimore) 31 (1952) 357
371. REALE, P.E., V. MARINOZZI et O. BUCHER: A propos de l'ultrastructure de l'appareil juxtaglomérulaire du rein. Acta Anat. 52 (1963) 22

372. REEVES, G.: The macula densa and juxtaglomerular body
in cirrhosis.
Arch. intern. Med. 112 (1963) 708
373. REGNIER, C. et H. BOUISSOU: Etude histologique et électro-
nique de l'embryologie du rein.
Arch. franç. Pédiat. 18 (1961) 65
374. REIN, H. und M. SCHNEIDER: Einführung in die Physiologie
des Menschen.
Berlin 1955
375. S.1
376. S.2
377. S.3
378. S.23
379. S.54
380. S.127
381. S.135
382. S.179
383. S.263
384. S.538
385. S.539
386. REMMELE, W.: Die Niere als Bildungsstätte von Erythro-
poietin. in Aktuelle Probleme der Nephrologie,
(WOLFF und KRUCK) Berlin 1966, S.256
387. REUBI, F.: Die akute Niereninsuffizienz und ihre Behand-
lung.
Schweiz. med. Wschr. 84 (1954) 523
388. REUBI, F.: A propos de la pathogénie du syndrome
néphrotique.
Helv. med. Acta 22 (1955) 514
389. REUBI, F.: La pression intrarénale chez l'homme.
Experimenta (Basel) 12 (1956) 33

390. REUBI, F.: The renal blood flow.
Mod. Probl. Pädiat. 6 (1960) 3
391. REUBI, F.: Mitteilung. in H. SARRE und K. ROTHER:
Akutes Nierenversagen.
Stuttgart 1962, S.55
392. REUBI, F.: Zur Diagnose der chronischen Pyelonephritis
(oder interstitielle Nephritis). in E. WOLL-
HEIM: Glomeruläre und tubuläre Nierenerkran-
kungen.
Stuttgart 1962, S.98
393. REUBI, F., H.A. SCHROEDER, P.H. FUTCHER and C. REUBI:
A discrepancy between renal extraction and
urinary excretion of various substances
(PAH, mannitol, creatinine, thiosulphate) in man.
J. appl. Physiol. 3 (1950) 63
394. RHODIN, J.: Correlation of ultrastructural organization
and function in normal and experimentally
changed proximal convoluted tubule cells of the
mouse kidney.
Stockholm 1954
395. RHODIN, J.: Electron microscopy of the kidney.
Amer. J. Med. 24 (1958) 661
396. RHODIN, J.: Fine structure of the nephron. in E. WOLL-
HEIM: Glomeruläre und tubuläre Nierenerkran-
kungen.
Stuttgart 1962, S.92
397. RHODIN, J.: Structure of the kidney. in M.B. STRAUSS
and L.G. WELT : Diseases of the kidney.
Boston 1963, S.1
398. RHODIN, J.: An atlas of ultrastructure.
Philadelphia 1963

399. RICHARDS, A.N.: Methods and results of direct investigations of the function of the kidney.
baltimore 1929
400. RIMON, A., I. ASHKENAZI, B. RAMOT and C. SHEBA:
Activation of the glucose-6-phosphate dehydrogenase of enzyme deficient subjects.
I. Activation by stroma of normal erythrocytes.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 2 (1960) 128
401. ROLLHÄUSER, H.: Polarisationsoptische Untersuchungen an Nierenparenchym.
Ber. Oberhess. Ges. Natur- und Heilk. Giessen
N.F. 27 (1954) 177
402. ROLLHÄUSER, H.: Polarisationsoptische und histochemische Untersuchungen über die Feinstruktur des Nephrons und ihre Beziehungen zur Nierenfunktion.
Z. Zellforsch. 44 (1956) 57
403. ROLLHÄUSER, H.: Histologische und cytologische Untersuchungen über den Mechanismus der tubulären Farbstoffausscheidung in der Ratteniere.
Z. Zellforsch. 46 (1957) 52
404. ROSKOTT, E.R. und R. SENO: Geneesk. T. Ned. Ind. 68 (1928) 80 zit. nach G. FLATZ: Die hereditäre Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Inaktivität. Stoffwechselstörung, Hämolysemechanismus und Genetik.
Med. Klinik 59 (1964) 325
405. ROTELLAR, E., M. MISERACHS, J. COLL-SAMPOL y R. SURINYACH: Insuffisances rénales aiguës par hémolyse de la totalité des hématies du malade.
Press. med. 69 (1961) 1429

406. ROTH, K.L. and A.M. FRUMIN: Studies on the hemolytic principle of the fava bean.
J. Lab. clin. Med. 56 (1960) 695
407. ROTHER, K.O.: Die Chromoprotein-Niere. II. Chromoproteinurie durch Wasserhämolyse. in O. EICHLER: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Erzeugung von Krankheitszuständen durch das Experiment. Vol. XVI/4: Niere, Nierenbecken, Blase. Berlin 1965, S.185
408. RUMLER, W.: Pharmakogenetik und unerwünschte Arzneimittelwirkungen.
Med. Klin. 59 (1964) 1170
409. RUSKA, H., D.H. MOORE and J. WEINSTOCK: The base of the proximal convoluted tubule cells of the rat.
J. biophys. biochem. Cytol. 3 (1957) 249
410. RUSZNYAK, I., M. FÖLDI und G. SZABO: Physiologie und Pathologie des Lymphkreislaufes.
Budapest 1957, S.138
411. RUYTER, J.: Über einen merkwürdigen Abschnitt der Vasa afferentia in der Mäuseniere.
Z. Zellforsch. 2 (1925) 242
412. SAHIDI, N.T. and L.K. DIAMOND: Enzyme deficiency in erythrocytes in congenital nonspherocytic hemolytic anemia.
Pediatrics 24 (1959) 245
413. SANSONE, G., A.M. PIGA e G. SEGNI: Favismo.
Ed. Minerva Med. (Torino) 1958
414. SANSONE, G., A. RASORE-QUARTINO e G. VENEZIO:
Dimostrazione su strisci sangue di una doppia popolazione eritrocitaria nelle donne eterozigote per la deficienza in glucose-6-fosfato-deidrogenase.
Pathologica 55 (1963) 371

415. SARRE, H.: Pathologie, Physiologie und Klinik der Nieren-
sekretion. in Klinik der Nierenkrankheiten.
3. Freiburger Symposium.
Berlin 1955, S.174

416. SARRE, H.: Nierenkrankheiten.
Stuttgart 1959, S.2

417.	S.3
418.	S.5
419.	S.8
420.	S.14
421.	S.20
422.	S.23
423.	S.27
424.	S.42
425.	S.49
426.	S.63
427.	S.66
428.	S.75
429.	S.108
430.	S.115
431.	S.193
432.	S.213
433.	S.216
434.	S.381
435.	S.382
436.	S.386
437.	S.388
438.	S.389
439.	S.390
440.	S.393
441.	S.394
442.	S.396
443.	S.397
444.	S.401
445.	S.404
446.	S.408
447.	S.469

448. SARRE, H.: Nierenkrankheiten.
Stuttgart 1959, S.475
449. S.505
450. S.507
451. SARRE, H.: Akute toxische interstitielle Nephritis.
in J.P. GIGON und C. LUDWIG: Pathogenese
und Therapie der Ödeme.
Basel 1960
452. SARRE, H.: in H. SARRE und K. ROTHER: Akutes Nieren-
versagen.
Stuttgart 1962, S.1
453. S.16
454. SARRE, H., A. MOENCH und R. KLUTHE: Phenacetinabusus
und Nierenschädigung.
Stuttgart 1958, S.78
455. SCHAUB, A.: Grundriss der klinischen Elektrokardiogra-
phie.
Basel 1965, S.73
456. SCHEUCH, D., C. KAHRIG, E. OCKEL, C. WAGENKNECHT and
S.M. RAPOPORT: Role of glutathione and of a
self-stabilizing chain of SH-enzymes and
substrates in the metabolic regulation of
erythrocytes.
Nature (Lond.) 190 (1961) 631
457. SCHEUCH, D. und S.M. RAPOPORT: Das Verhalten von anor-
ganischer Pyrophosphatase, Triosephosphatdehy-
drogenase und Glukose-6-phosphatdehydrogenase
bei Oxydation ihrer essentiellen SH-Gruppen.
Acta biol. med. german. 8 (1962) 31
458. SCHMIDT, W.: Licht- und elektronenmikroskopische Unter-
suchungen über die intrazelluläre Verarbeitung
von Vitalfarbstoffen.
Z. Zellforsch. 58 (1962) 573

459. SCHRÖDER, R.: Mitteilung auf dem Nierensymposion der
Dtsch. Forschungsgemeinschaft.
Berlin 1963, S.64
460. SCHÜTZ, E.: Physiologie des Herzens.
Berlin 1958, S.481
461. SCOTT, E.M. and I.V. GRIFFITH: The enzymic defect of
hereditary methemoglobinemia diaphorase.
Biochim. biophys. Acta (Amst.) 34 (1959) 584
462. SELKURT, E.E.: Der Nierenkreislauf.
Klin. Wschr. 33 (1955) 359
463. SHEBA, C., A. SZEINBERG, B. RAMOT, A. ADAM and
J. ASHKENAZI: Favism in Israel.
Amer. J. Publ. Health 52 (1962) 1101
464. SHORR, E., B.W. ZWEIFACH and R.F. FURCHGOTT:
Hepatorenal factors in circulatory homeostasis.
IV. Tissue origins of the vasotropic principles,
VEM and VDM, which appear during evolution of
hemorrhagic and tourniquet shock.
Circulation 3 (1951) 42
465. SINISCALCO, M., A.G. MOTULSKY, B. LATTE e L. BERNINI:
Genetica indagini genetische sulla
predisposizione al favismo: II. Dati familiari,
Associazione genica con il daltonismo.
Accademia Nazionale dei Lincei 28 (1960) 1
466. SIROTA, J.H.: Carbon tetrachloride poisoning in man.
I. The mechanism of renal failure and recovery.
J. clin. Invest. 28 (1949) 1412
467. SMITH, H.W.: The kidney.
New York 1951, S.32

468. SPANNER, R.: Über die Gefäßkurzschlüsse in der Niere.
Anat. Anz. Ergänzungsheft 85 (1938) 81
469. SPRINGORUM, P.: Reflektorische Anurie und Nierendurchblutung.
Z. urol. Chir. 44 (1938) 279
470. STAEMMLER, M.: Die akuten Nephrosen. IV. Tubuläre Schädigung und Wiederherstellung.
Virchows Arch. path. Anat. (1957) 139
471. STAEMMLER, M.: Die Chrush-Niere im Tierversuch.
Verh. dtsh. Ges. Path. 329 (1956) 191
472. STURM, A. jr., D. AMELUNG und G. GEHRMANN: Fava-Hämolyse in Deutschland.
Blut 9 (1963) 636
473. SUNDALL, A.: Erkrankungen des Urogenitalsystems.
in G. FANCONI und A. WALLGREN: Lehrbuch der Pädiatrie.
Basel 1959, S.692
474. SWANN, R.C. and J.P. MERRILL: The clinical cours of acute renal failure.
Medicine (Baltimore) 32 (1953) 215
475. SWANN, H.G., A.V. MONTGOMERY, J.C. DAVIS and E.R. MICKLE:
A method for rapid measurement of intrarenal and other tissue pressures.
J. exp. Med. 92 (1950) 625
476. SWANN, H.G., A.V. MONTGOMERY and S.J. LOWRY: Effect of renal venous occlusion on intrarenal pressure.
Proc. Soc. exp. Biol. 76 (1951) 773
477. SWANN, H.G., V. MOORE and A.V. MONTGOMERY: Influence of arterial pressure on intrarenal pressure.
Amer. J. Physiol. 168 (1952) 637

478. SWANN, H.G., A.A. ORMSBY, J.B. DELASHAW and W.W. THARP:
Relation of lymph to distending fluids of the
kidney.
Proc. Soc. exp. Biol. 97 (1958) 517
479. SWANN, H.G., L. VALDIVIA, A.A. ORMSBY and W.T. WITT:
Nature of fluids which functionally distend
the kidney.
J. exp. Med. 104 (1956) 25
480. SZEINBERG, A., A. ADAM, B. RAMOT, C. SHEBA and F. MYERS:
Isotopically labelled glycine into glutathione
of erythrocytes with glucose-6-phosphate dehy-
drogenase deficiency.
Biochim. biophys. Acta (Amst.) 36 (1959) 65
481. SZEINBERG, A., J. KELLERMAN, A. ADAM, C. SHEBA and
B. RAMOT: Hemolytic jaundice following aspirin
administration to a patient with deficiency of
glucose-6-phosphate dehydrogenase in erythrocytes.
Acta Haemat. (Basel) 23 (1960) 58
482. SZEINBERG, A. and P.A. MARKS: Substances stimulating
glucose catabolism by the oxidative reactions
of the pentose phosphate pathway in human ery-
throcytes.
J. clin. Invest. 40 (1961) 914
483. SZEINBERG, A., C. SHEBA and A. ADAM: Selective occurrence
of glutathione instability in red blood cor-
puscles of the various Jewish tribes.
Blood 13 (1948) 1043
484. SZEINBERG, A., C. SHEBA, A. ADAM and B. RAMOT:
A hereditary abnormality of the metabolism of
glutathione in the red blood cells.
Congr. Genet. Haemat. Rome 1959, S.157

485. SZEINBERG, A., C. SHEBA, B. RAMOT and A. ADAM:
Differences in hemolytic susceptibility among
subjects with glucose-6-phosphate dehydrogenase
deficiency.
Clin. Res. 8 (1960) 18
486. TARLOV, A.R., G.J. BREWER, P.E. CARSON and A.S. ALVING:
Primaquine sensitivity.
Arch. intern. Med. 109 (1962) 137
487. THÖLEN, H. und R. BOSSHARDT: Urämische Symptome und Ver-
änderungen von Rest-Stickstoff und Residual-
Stickstoff.
Klin. Wschr. 36 (1958) 481.
488. THOENES, W.: Zur Feinstruktur der Macula densa im
Nephron der Maus.
Z. Zellforsch. 55 (1961) 468
489. THOENES, W.: Die Mikromorphologie des Nephron in ihrer
Beziehung zur Funktion. I. Funktionseinheit:
Glomerulum - proximales und distales Konvolut.
Klin. Wschr. 39 (1961) 504
490. THOENES, W.: Die Mikromorphologie des Nephrons in ihrer
Beziehung zur Funktion. II. Funktionseinheit:
Henle'sche Schleife - Sammelrohr.
Klin. Wschr. 39 (1961) 827
491. THOENES, W.: Mikromorphologie des Nephron nach temporärer
Ischämie. in W. BARGMANN und W. DOERR:
Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiete der
normalen und pathologischen Anatomie.
Stuttgart 1964
492. THURAU, K.: Die intrarenale Rolle des Renin-Angiotensin-
Systems für die Regulation des Glomerulumfil-
trates und der Natriumausscheidung. in H.P.
WOLFF und F. KRÜCK: Aktuelle Probleme der
Nephrologie.
Berlin 1966, S.75

493. TOBIAN, L., S. PERRY and J. MORK: The relationship of juxtaglomerular apparatus to sodium retention in experimental nephrosis.
Ann. intern. Med. 57 (1962) 382
494. TÖNZ, O. und K. BETKE: Einfacher Farbtest zur Bestimmung der Glukose-6-Phosphatdehydrogenase in menschlichen Erythrozyten. (Modifikation des "Motulsky-Testes").
Klin. Wschr. 40 (1962) 649
495. TRACY, E.M.: Reflex renal anuria.
J. Urol. (Baltimore) 64 (1950) 63
496. TRAGER, W.: Studies on conditions affecting the survival in vitro of a malarial parasite (plasmodium lophurae).
J. exp. Med. 74 (1941) 441
497. TRUMP, B.F. and E.P. BENDITT: Electron microscopic studies of human renal disease. Observation of normal visceral glomerular epithelium and its modification in disease.
Lab. Invest. 11 (1962) 753
498. TURCHETTI, A.: Forme poco frequenti di emoglobinuria da farmaci in corso di infezione malaria.
Rif. med. 62 (1948) 325
499. UEHLINGER, E.: Renale Osteodystrophia fibrosa und renale Osteomalacie.
Schweiz. Z. allgem. Path. 16 (1953) 997
500. ULLRICH, K.J.: Über die Rolle des Nierenmarks bei der Harnkonzentrierung und Säureexkretion.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 65 (1959) 242
501. ULLRICH, K.J.: Über die Funktion des Nierenmarks.
Dt. med. Wschr. 84 (1959) 1197

502. ULLRICH, K.J.: Lokalisation des Stofftransports in der Niere. in K. KRAMER und K.J. ULLRICH: Nierensymposium Göttingen 1959
Stuttgart 1960
503. ULLRICH, K.J.: Das Gegenstromsystem im Nierenmark.
Med. Welt (1962) 1
504. ULLRICH, K.J., K. KRAMER and J.W. BOYLAN: Mechanism of urinary concentration. in D.A. BLACK: Renal disease.
Oxford 1962, S.49
505. VAGUE, J.: Les hépatonéphrites aiguës.
Inaugural-Dissertation.
Marseille 1935
506. VANDEPITTE, J.: The incidence of hemoglobinoses in the belgian Congo. in J.H.P. JONXIS and J.F. DELAFRESNAYE: Abnormal Hemoglobins.
Oxford 1959, S. 271
507. VANDER, A.J.: Potassium secretion and reabsorption in distal nephron.
Amer. J. Physiol. 201 (1961) 505
508. van SLYKE, D.D.: Effect of shock on the kidney.
Trans. Ass. Amer. Physicians 58 (1944) 119
509. van SLYKE, D.D.: The effect of shock on the kidney.
Ann. intern. Med. 28 (1948) 701
510. van SLYKE, D.D., J.F. McINTOSH, E. MOELLER, R.R. HAMMON and C. JOHNSTON: Studies of urea secretion.
J. clin. Invest. 8 (1930) 357

511. VERNIER, R.L.: Ultrastructure of the glomerulus and change in fine structure associated with increased permeability of the glomerulus to protein. in WOLSTENHOLME and CAMERION: Ciba Foundation Symp. on renal biophys. London 1961
512. VERNIER, R.L.: Formation of renal basement membranes and transport materials across renal capillary endothelium in human fetuses. in J. METCROFF: Angiotensinsystems and experimental renal disease. Boston 1963, S.233
513. VESIN, P.: Etude critique de certain aspects de la physiologie rénale. Press. med. 64 (1959) 2095
514. VOGEL, F.: Moderne Probleme der Humangenetik. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 12 (1959) 52
515. VOGEL, G. und E. HEYM: Modellversuche zur Bedeutung der Anwesenheit von Kolloiden im Nierenblut für das Maß der renalen Flüssigkeitsrückresorption. Klin. Wschr. 33 (1955) 627
516. WAHLE, G.H. and E.E. MUIRHEAD: Bilateral renal cortical necrosis in an child, associated with an incompatible blood transfusion. Tex. St. J. Med. 49 (1953) 770
517. WAKIM, K.G.: Physiologic basis for anuria and proteinuria. J. Urol. (Baltimore) 79 (1958) 560

518. WALKER, J.G., H.SILVA, T.R. LAWSON, J.A. RYDER and
S. SHALDON: Renal blood flow in acute renal
failure measured by renal arterial infusion of
indocyanine green.
Proc. Soc. exp. Biol. 112 (1963) 932
519. WALLER, H.D.: Der Stoffwechsel der Erythrozyten und seine
Bedeutung für die Stabilisierung des Hämoglobins.
Fol. haematol. N.F. 9 (1964) 259
520. WALLER, H.D.: Biochemical determinants of red cells life
span.
Proc. 10th Congr. Int. Soc. Hemat.
Stockholm 1964
521. WALLER, H.D. und W. GEROK: Schwere strahleninduzierte
Hämolyse bei hereditärem Mangel an reduziertem
Glutathion in Blutzellen.
Klin. Wschr. 42 (1964) 948
522. WALLER, H.D. und G.W. LÖHR: Neue Ergebnisse zum Mechanis-
mus der Heinzkörperbildung in Erythrozyten.
Folia haemat. N.F. 8 (1963) 360
523. WALLER, H.D. und G.W. LÖHR: Enzymopenische hämolytische
Anämien.
Internist 7 (1966) 245
524. WALLER, H.D., G.W. LÖHR und I. GAYER: Hereditäre nicht-
sphärocytäre hämolytische Anämie durch Glukose-
6-Phosphatdehydrogenase-Mangel (Bildung eines
Enzymproteins mit veränderten Eigenschaften in
den Blutzellen einer deutschen Familie).
Klin. Wschr. 44 (1966) 122
525. WALLER, H.D., G.W. LÖHR und M. TABATABAI: Hämolyse und
Fehlen von Glukose-6-Phosphatdehydrogenase in
roten Blutzellen (eine Fermentanomalie der Ery-
throzyten).
Klin. Wschr. 35 (1957) 1022

526. WALLER, H.D., G.W. LÖHR, E. ZYSNO, W. GEROK, D. VOSS und G. STRAUSS: Glutathion-Reduktasemangel mit hämatologischen und neurologischen Störungen (Autosomal dominant vererbliche Bildung eines pathologischen Enzyms).
Klin. Wschr. 43 (1965) 413
527. WALLER, H.D. und D. SCHOEN: Sulfhydrylgruppen in Erythrocyten von Patienten unter der Therapie mit ionisierenden Strahlen.
Klin. Wschr. 44 (1966) 186
528. WALLER, H.D. und D. SCHOEN: Heinzkörperbildung und GSH-Gehalt in Erythrocyten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel und Glutathionsynthesestörung unter Röntgenbestrahlung in vitro.
Klin. Wschr. 44 (1966) 189
529. WARBURG, O und W. CHRISTIAN: Über die Aktivierung der Robinson'schen Hexosemonophosphorsäure in roten Blutzellen und die Gewinnung aktivierender Fermentlösungen.
Biochem. Z. 242 (1931) 206
530. WARBURG, O., W. CHRISTIAN und A. GRIESE: Wasserstoffübertragendes Co-Ferment, seine Zusammensetzung und Wirkungsweise.
Biochem. Z. 282 (1935) 157
531. WARDENER, H.E. de: Intrarenal pressure in experimental tubular necrosis.
Lancet I (1955) 580
532. WATSCHINGER, B und E. WINDHAGE: Zur Technik der Nierendurchblutungsmessung.
Wien. klin. Wschr. 68 (1956) 613

533. WEED, R., J. EBER, and A. ROTHSTEIN: Effects of primaquine and other related compounds on the red blood cell membrane. I. Na^+ and K^+ permeability in normal human cells.
J. clin. Invest. 40 (1961) 130
534. WIELAND, T., K. DOSE und G. PFLEIDERER: Eine enzymatische Bestimmung des Glutathions.
Biochem. Z. 326 (1955) 442
535. WIGGERS, C.J.: Physiology of shock.
The Commonwealth Fund
New York 1950
536. WINTON, F.R.: Hydrostatic pressure affecting the flow of urine and blood in the kidney.
Harvey Lect. 47 (1951) 21
537. WINTON, F.R.: Present concepts of the renal circulations.
Arch. intern. Med. 103 (1959) 495
538. WINTROBE, M.: Clinical hematology.
Philadelphia 1956, S.612
539. WIRZ, H.: Druckmessung in Kapillaren und Tubuli der Niere durch Mikropunktion.
Helv. physiol. pharmacol. Acta 13 (1955) 42
540. WIRZ, H.: Die Druckverhältnisse in der normalen Niere.
Schweiz. med. Wschr. 86 (1956) 377
541. WIRZ, H., B. HARGITAY und W. KUHN: Ein Modellversuch zum Problem der Harnkonzentration.
Helv. physiol. pharmacol. Acta 9 (1951) 196
542. YOSHIMORA, F. and Y. SUNAGA: Cytological studies on the glomerular secretion of amphibian kidneys.
Gunna J. med. Sci. 1 (1952) 187

543. ZIMMERMANN, K.: Über den Bau des Glomerulus der Säuger-Niere.
Jb. Morphol. 32 (1933) 12
544. ZIMMERMANN, K.: Über den Bau des Glomerulus der Säuger-Niere.
Jb. Morphol. 32 (1933) 176
545. ZINKHAM, W.: An invitro abnormality of glutathione metabolism in erythrocytes from normal newborns: mechanism and clinical significance.
Pediatrics 23 (1959) 18
546. ZINKHAM, W.H.: The clinical significance of the primaquine-sensitive type of hemolytic anemia.
Chicago Med. Soc. Bull. 63 (1960) 286
547. ZINKHAM, W.H.: and R.E. LENHARD: Metabolic abnormalities of erythrocytes from patients with congenital nonspherocytic hemolytic anemia.
J. pediat. 55 (1959) 319
548. ZINKHAM, W.H., R.E. LENHARD and B. CHILDS: A deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in erythrocytes from patients with favism.
Bull. Johns Hopk. Hosp. 102 (1958) 169
549. ZOLLINGER, H.U.: Die interstitielle Nephritis.
Habilitationsschrift.
Basel 1945
550. ZOLLINGER, H.U.: Cytologic studies with the phase microscope.
Amer. J. Path. 24 (1948) 545, 569, 797
551. ZOLLINGER, H.U.: Intrarenaler Druck und Niereninsuffizienz.
Helv. chir. Acta 18 (1951) 269

552. ZOLLINGER, H.U.: Anurie bei Chromoproteinurie.
Stuttgart 1952
553. ZOLLINGER, H.U.: Pathogenese und funktionelle Folgen der
intrarenalen Drucksteigerung.
Schweiz. med. Wschr. 86 (1956) 382
554. ZOLLINGER, H.U.: Pathogenetisches Spektrum des akuten
Nierenversagens. in H. SARRE und K. ROTHER:
Akutes Nierenversagen.
Stuttgart 1962, S.22
555. ZOLLINGER, H.U.: Morphologie der Niere bei Stoffwechsel-
störungen.
Gastroenterologia (Basel) 120 (1965) 367
556. ZOLLINGER, H.U.: Niere und ableitende Harnwege. in
W. DOERR und E. UEHLINGER: Spezielle pathologi-
sche Anatomie. Band 3.
Berlin 1966, S.3
- | | |
|-------|-------|
| 557. | S.4 |
| 558. | S.9 |
| 559. | S.10 |
| 560. | S.11 |
| 561. | S.12 |
| 562. | S.15 |
| 563. | S.23 |
| 564. | S.25 |
| 565. | S.28 |
| 566. | S.29 |
| 567. | S.31 |
| 568. | S.32 |
| 569. | S.46 |
| 570. | S.49 |
| 571. | S.155 |
| 571a. | S.404 |

572. ZUELZER, W.W. and L. APT: Acute hemolytic anemia due to naphthalene poisoning (A clinical and experimental study).
J. Amer. med. Ass. 141 (1949) 185
573. ZWEIFACH, B.W.: Gefäßaktive Stoffe im Schock.
Trans. 1th Conf. Shock and circulatory homeostasis.
(Josiah Macy Jr. Foundation)
New York 1951
574. ZWEIFACH, B.W. and D.B. METZ: Relation of blood-borne agents on mesenteric bed to general circulatory reactions.
J. clin. Invest. 34 (1955) 653

Verzeichnis der Abkürzungen

A T P	Adenosin-Triphosphorsäure
D P N	alte Nomenklatur für NAD
E	Extinktion
G A P D	Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase
Gl - I	Glyoxalase I
G - 6 - P D	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
G R	Glutathion-Reduktase
G S H	reduziertes Glutathion
G S S G	Glutathion
Hb ⁺⁺	Hämoglobin
Hb ⁺⁺⁺	Methämoglobin
K _M	Michaelis-Konstante
3 - Keto - 6 - P G	3-Keto-6-Phospho-Glukonat
N A D	Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid
N A D H ₂	reduziertes Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid
N A D P	Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
N A D P H ₂	reduziertes Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
N S H A	nichtsphärozytäre hämolytische Anämie
P	Phospho- oder -Phosphat
6 - P G	6-Phospho-Glukonat
6 - P G D	6-Phospho-Glukonat-Dehydrogenase
Tm	tubuläres Transportmaximum
T P N	alte Nomenklatur für NADP

Herrn Privatdozent Dr.K.W.Fritz danke ich für die
Überlassung des Themas.

Herrn Privatdozent Dr.K.W.Fritz möchte ich außerdem
für seinen ständigen Rat herzlich danken.

Herrn Privatdozent Dr.G.Flatz danke ich herzlich für
seinen Rat beim hämatologischen Teil der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 17. Febr. 1930 wurde ich als Sohn des Facharztes für innere Medizin, Dr. med. Theodor Josef Schmitz und seiner Ehefrau Therese geb. Meyer in Bonn geboren. Von 1936 bis 1940 besuchte ich die Volksschule in Bad Godesberg. Von 1940 bis 1944 besuchte ich die dortige Oberschule für Jungen, von 1946 bis 1948 den humanistischen Zweig des Aloisius-Kollegs und ab 1948 die naturwissenschaftlich ausgerichtete Otto-Kühne-Schule in Bad Godesberg. 1952 bestand ich dort die Reifeprüfung. Von 1952 ab studierte ich Medizin an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn. Am 22.1.1958 legte ich dort mein medizinisches Staatsexamen mit dem Urteil "gut" ab. 1958 arbeitete ich an der Medizinischen Universitätsklinik in Bonn und 1959 auf der chirurgischen Abteilung des Marienhospitals in Lünen als Medizinal-Assistent. Nach Erlangung der Approbation war ich Assistent auf der inneren, Infektions- und Tuberkulose-Abteilung des St. Josef-Hospitals in Beuel. 1961 arbeitete ich an einem Forschungsauftrag im Institut für Flugmedizin in Bad Godesberg. 1962 und 1963 war ich als Assistent auf der inneren Abteilung des Dreifaltigkeits-Krankenhauses in Wesseling, 1964 und 1965 auf der inneren Abteilung des St. Markus-Stifts in Bad Godesberg tätig. Seit Februar 1966 ist meine interne Fachausbildung beendet. Seither habe ich Vertretungen übernommen und an meiner Dissertation gearbeitet.

1214